(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118176179 A
(43)申请公布日 2024.06.11

(21)申请号 202280072520.6

(22)申请日 2022.10.28

(30)优先权数据
2021-177933 2021.10.29 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/040370 2022.10.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/074847 JA 2023.05.04

(71)申请人 田边三菱制药株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 林则充 井久保仁也 中尾朗 绪方伸伍 长冈南实 福永谦二 菅野廉太郎 山田孝博

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 杨宏军 焦成美

(51)Int.Cl.
C07D 205/12(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/4035(2006.01)
A61K 31/416(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/429(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/4436(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5355(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/554(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

(续)

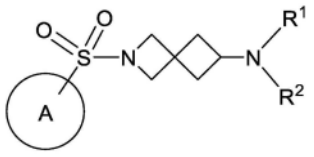
权利要求书15页 说明书254页

(54)发明名称

新颖的螺环化合物

(57)摘要

本发明提供具有TRH-DE的抑制活性并且对与TRH相关的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防·治疗有用的新颖的螺环化合物或其药理学上可容许的盐、其制造方法、其用途以及将前述化合物或其药理学上可容许的盐作为有效成分而形成的医药组合物等。本发明为通式[I]所示的化合物或其药理学上可容许的盐。[式中,环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,R^1及R^2各自表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基,或者,R^1与R^2表示成为一体而形成环的基团]。



[I]

CN 118176179 A

[转续页]

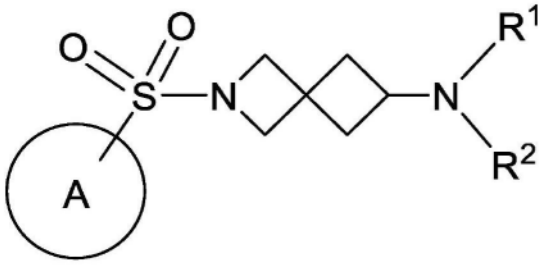
[接上页]

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)

1.下式[I]所示的化合物或其药理学上可容许的盐，

[化学式198]



[I]

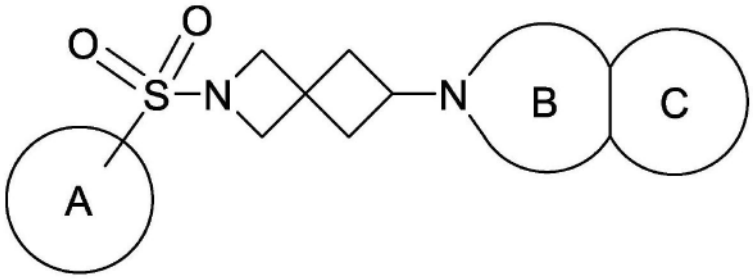
式[I]中，

环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基，

R^1及R^2各自表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基，或者，R^1与R^2表示成为一体而形成环的基团。

2.如权利要求1所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[I]的化合物为下式[II]所示的化合物，

[化学式199]



[II]

式[II]中，

环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基，

环B表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基，

环C表示可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基。

3.如权利要求2所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1～2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1～2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1～3个基团，

环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基，

环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元的单环或二环式脂肪族杂环，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基、环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、环C表示的可以被取代的环烷基、及环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环,

在环B或环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为6～10元的单环或二环式芳基,

在环B或环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环。

4.如权利要求2或3所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环A为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基,

环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

环C为可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基,

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由

氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环。

5.如权利要求2～4中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团，

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团：卤素原子；羟基；氧代基；烷基；卤代烷基；烷氧基烷基；烷氧基；可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基；环烷基；可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基；以及可以被芳基取代的烷氧基羰基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环，

在环B表示的基团的取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，

环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基，

环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基、或可以被取代的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团：卤素原子；羟基；氧代基；氰基；烷基；卤代烷基；烷氧基；可以被氰基取代的环烷氧基；卤代烷氧基；亚烷基；可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基；烷基硫基；芳基；可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基；可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基；芳基氧基；脂肪族杂环氧基；以及烷酰基，

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～7元的单环式脂肪族杂环，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

6.如权利要求2～5中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团，

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基，

在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基，

环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基、或可以被取代的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基，

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

环C表示的可以被取代的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊烷基、四氢噻吩基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氧杂环己基、氮杂环己基、二氧杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基，

在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊烷基、四氢噻吩基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氧杂环己基、氮杂环己基、二氧杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基、或者两个该脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而

成的环。

7.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基,

环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基。

8.如权利要求7所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团,

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;氧代基;烷基;烷氧基烷基;亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、苯基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环,

环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基,

环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团:卤素原子;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基,

在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环、或者两个该脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而成的环,

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基,

环C表示的可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环。

9.如权利要求7或8所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的

基团中，

环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为噻吩基或吡啶基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基，

环B表示的基团的取代基中的芳基的芳基部分为苯基，

环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，

环C表示的可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为噁嗪烷基，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基或氧杂氮杂环庚烷基。

10.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基，

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基。

11.如权利要求10所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基，

环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团：氧代基；烷基；以及可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环，

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团：卤素原子；烷基；卤代烷基；亚烷基；可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基；以及芳基，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环。

12.如权利要求10或11所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示

的基团中，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基或三唑基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基，

在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基。

13.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基。

14.如权利要求13所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基，

环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由氧代基、烷基及卤代烷基组成的组中的1～3个基团，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的基团，

环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基。

15.如权利要求13或14所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环己基、噁嗪烷基或二嗪烷基，

环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基。

16.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基。

17.如权利要求16所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基，

环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由氧代基及烷基组成的组中的1～2个基团，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团:卤素原子;烷基;卤代烷基;以及可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基。

18.如权利要求16或17所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为二噁烷基，

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、咪唑基、吡唑基或三唑基。

19.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基。

20.如权利要求19所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基，

环A表示的可以被取代的苯基的取代基为独立地选自由卤素原子、烷基及烷氧基组成的组中的1～2个基团，

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由羟基、氧代基、烷基及亚烷基组成的组中的1～3个基团，

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环，

环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基，

环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基及烷氧基组成的组中的基团，

环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基。

21.如权利要求19或20所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基或重氮咪唑烷基,

环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基。

22.如权利要求2～6中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基,

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基。

23.如权利要求22所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环A为可以被取代的苯基,

环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子,

环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由氧代基及烷基组成的组中的1～2个基团,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环,

环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基,

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为烷基,

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基。

24.如权利要求22或23所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[II]所示的基团中,

环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基,

环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为噻唑基。

25.选自由下述化合物组成的组中的化合物或其药理学上可容许的盐:

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲氧基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-

7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮;

(7R)-2-[(1S＊,5R＊)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f]氧氮杂䓬-5-酮;

(6R)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2,6-二甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

(6R)-2-(1,1-二氟乙基)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

(6R)-2-环丙基-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

(6R)-2-(1-氟环丙基)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

(6R)-2-环丙基-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

(6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

(6R)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,8-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-8-环丙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-8-环丙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(7R)-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2,7-二甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

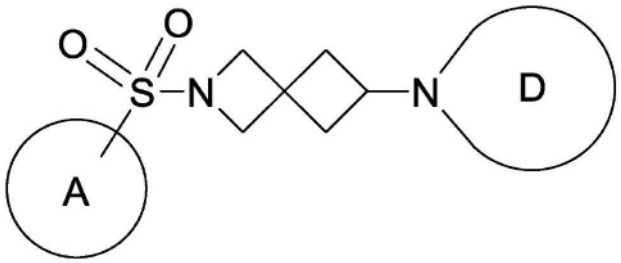
(7R)-2-环丙基-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;以及

(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-f][1,4]二氮杂䓬-5-酮。

26.如权利要求1所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[I]的化合物为下式[III]所示的化合物,

[化学式200]



[III]

式[III]中,

环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

环D表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基。

27.如权利要求26所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[III]所示的基团中,

环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1～2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1～2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1～3个基团,

环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元的单环或二环式脂肪族杂环,

环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环。

28.如权利要求26所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[III]所示的基团中,

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团,

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

在环D表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的烷基的取代基为独

立地选自由下述基团组成的组中的1～5个基团:可以被氧代基、卤代烷基或卤素原子取代的环烷基;可以被烷基或卤素原子取代的芳基;可以被烷基取代的杂芳基;可以被氧代基取代的脂肪族杂环基;卤素原子;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基,

环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环。

29.如权利要求26所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[III]所示的基团中,

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团,

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基,

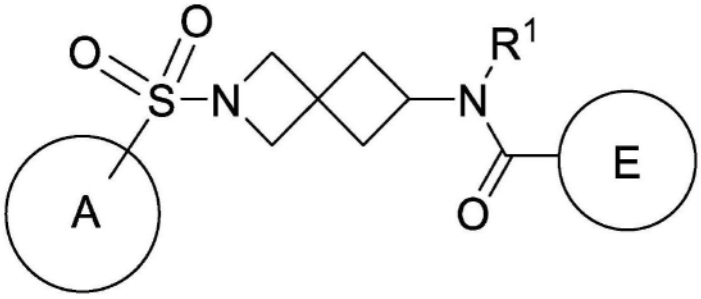
环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

在环D表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的烷基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～5个基团:可以被氧代基、卤代烷基或卤素原子取代的环烷基;可以被烷基或卤素原子取代的芳基;可以被烷基取代的杂芳基;可以被氧代基取代的脂肪族杂环基;卤素原子;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基,

环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基。

30.如权利要求1所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[I]的化合物为下式[IV]所示的化合物,

[化学式201]



[IV]

式[IV]中,

环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

R^1表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基或可以被取代的烷基硫基，

环E表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基。

31.如权利要求30所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[IV]所示的基团中，

环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1～2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1～2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1～3个基团，

环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基，

环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元的单环或二环式脂肪族杂环，

R^1为可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基或可以被取代的炔基，

R^1表示的基团中的可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基及可以被取代的炔基的取代基为环烷基或环烯基，

R^1表示的基团中的可以被取代的环烷基及可以被取代的环烯基的取代基为烷基、链烯基或炔基，

环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基，

环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

环E表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元的单环或二环式脂肪族杂环，

环E表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1至3个基团:烷基;环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子;卤代烷基;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;芳基氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基。

32.如权利要求30所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，所述式[IV]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基及芳基组成的组中的1～2个基团，

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

R^1为可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基或可以被取代的炔基，

R^1表示的基团中的可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基及可以被取代的炔基的取代基为环烷基或环烯基，

R^1表示的基团中的可以被取代的环烷基及可以被取代的环烯基的取代基为烷基、链烯基或炔基，

环E为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基，

环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基，

环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

环E表示的可以被取代的芳基及可以被取代的杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1至3个基团:烷基;环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子;卤代烷基;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;芳基氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基。

33.如权利要求30所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,所述式[IV]所示的基团中，

环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基及芳基组成的组中的1～2个基团，

环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

R^1为烷基，

环E为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基，

环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为苯基或萘基，

环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为吡啶基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶基或苯并咪唑基，

环E中,可以被取代的芳基及可以被取代的杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的基团:烷基;环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子;卤代烷基;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;芳基氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基。

34.医药组合物,其含有权利要求1～33中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐作为有效成分。

35.如权利要求34所述的医药组合物,其用于预防或治疗能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状、或者改善这些疾病及/或与之相伴的症状的预后。

36.如权利要求35所述的医药组合物,其为脊髓小脑变性症、慢性疼痛、睡眠障碍或其他精神·神经系统疾病及/或与之相伴的症状的预防或治疗剂。

37.如权利要求36所述的医药组合物,其中,慢性疼痛为神经病理性疼痛或伤害感受性疼痛。

38.如权利要求37所述的医药组合物,其中,神经病理性疼痛为伴随糖尿病性神经病变的疼痛、带状疱疹后神经痛、伴随由化学疗法导致的周围神经病变的疼痛、三叉神经痛、复杂性局部疼痛综合征、脑卒中后疼痛、脊髓损伤疼痛、神经痛或伴随神经损伤的疼痛。

39.如权利要求37所述的医药组合物,其中,伤害感受性疼痛为伴随类风湿性关节炎的疼痛、伴随骨关节病的疼痛、术后疼痛或肌筋膜疼痛。

40.如权利要求36所述的医药组合物,其中,睡眠障碍为嗜睡症、昼夜节律紊乱、睡眠呼吸障碍或其他睡眠障碍。

41.如权利要求40所述的医药组合物,其中,嗜睡症为发作性睡眠、特发性嗜睡症或反复性嗜睡症。

42.如权利要求40所述的医药组合物,其中,昼夜节律紊乱为由轮班工作导致的睡眠障碍、睡眠时相延迟综合征、睡眠时相提前综合征、非24小时睡眠觉醒综合症或不规律的睡眠-醒觉模式。

43.如权利要求40所述的医药组合物,其中,睡眠呼吸障碍为睡眠呼吸暂停综合征。

44.如权利要求40所述的医药组合物,其中,其他睡眠障碍为时差综合征、不同步综合征、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、与神经疾病、精神疾病合并的失眠相关的嗜睡或REM睡眠行为障碍。

45.如权利要求36所述的医药组合物,其中,其他精神·神经系统疾病及/或与之相伴的症状为脊髓性肌萎缩症、肌萎缩侧索硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病、慢性疲劳综合征、血管性痴呆症、双相情感障碍、抑郁症、脊髓损伤、脑梗塞、头部外伤、弥漫性意识障碍、语言障碍、易疲劳感、由神经损伤导致的功能障碍或由外科手术导致的功能障碍。

46.能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的治疗方法,其包括向患者施予治疗上有效的量的权利要求1～33中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐。

47.如权利要求46所述的治疗方法,其中,能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状为脊髓小脑变性症、疼痛、睡眠障碍或其他精神·神经变性疾病及/或与之相伴的症状。

新颖的螺环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的螺环化合物,其具有抑制作为促甲状腺激素释放激素(Thyrotropin-releasing hormone,以下也称为“TRH”。)分解酶之一的TRH降解胞外酶(TRH-degrading Ectoenzyme)(以下也称为“TRH-DE”。另外,还作为焦谷氨酰氨肽酶II(pyrogluta myl aminopeptidase II)而已知,也称为“PAP-II”或“PP-II”。)的作用,对于能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防及/或治疗是有用的。

背景技术

[0002] TRH是作为下丘脑激素而分离得到的由pGlu-His-Pro-NH2这3个氨基酸残基构成的肽。TRH在合成/分泌/分解的各阶段中受到量的控制,并且通过与存在于靶细胞的细胞膜上的TRH受体结合而呈现作用。在外周组织中,主要促进作为垂体前叶激素的促甲状腺激素(thyroid-stimulating-hormone,以下称为“TSH”)及催乳素的合成和分泌,有助于呼吸量/能量产生量的增大、乳腺的发育。另一方面,TRH在中心组织中也具有作用,并且已知其显示出通过在神经系统中调节神经递质的产生而作为中枢活化因子起作用等各种生理活性。因此,TRH的量的控制作为改善与TRH相关的各种疾病及/或与之相伴的症状的方法而受到关注。

[0003] 作为TRH分解酶的TRH-DE是将TRH的焦谷氨酰-组氨酰•肽键水解的锌-金属蛋白酶,并且是由包含催化部位的大的胞外结构域、跨膜部位、以及小的胞内结构域的膜结合酶。TRH-DE在脑内高水平表达,因此在神经细胞突触间隙的TRH的分解中发挥较大作用。另一方面,与TRH的分解相关的酶除了TRH-DE之外,还有焦谷氨酰肽酶I(pyroglutamyl-peptidase I)(EC 3.4.19.3,以下也称为“PP I”)、脯氨酰寡肽酶(prolyl oligopeptidase)(EC 3.4.21.26,以下也称为“POP”)等。PP I及POP也在各种外周组织中表达(非专利文献1及2),除了TRH以外还以多种底物为靶,但TRH-DE能选择性地控制TRH的分解(非专利文献3)。在使用了大鼠脑的匀浆的TRH分解活性评价中,表明了PP I特异性抑制物质不具有TR H分解抑制作用,但TRH-DE特异性抑制物质具有TRH分解抑制作用(非专利文献4)。

[0004] 在此之前,作为具有TRH-DE抑制活性的化合物,已知有例如具有与TRH-DE的RNA部分或完全一致的序列的核酸(专利文献1)、TRH类似肽衍生物(专利文献2及3)等。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第2007/113784号

[0008] 专利文献2:国际公开第01/60843号

[0009] 专利文献3:国际公开第2006/038206号

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:欧洲生物化学杂志(Eur.J.Biochem.),1999;265:p.415-422

[0012] 非专利文献2:肽(Peptides),2003;24:p.1367-1372

[0013] 非专利文献3:神经药理学(Neuropharmacology),2007;52:p.1472-1481

[0014] 非专利文献4:生物与制药公报(Biol.Pharm.Bull.)2004;27(8):p.1197-1201

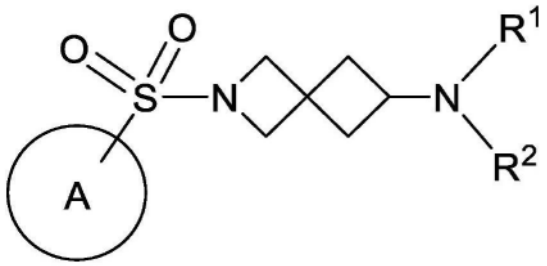
发明内容

[0015] 在此之前,并未报道本发明的化合物这样的螺环化合物具有TR H-DE抑制作用。

[0016] 本发明涉及具有TRH-DE抑制作用的新颖的螺环化合物或其药理学上可容许的盐。本发明的化合物对于能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防及/或治疗是有用的。

[0017] 具体而言,本发明如下所述,涉及下式[I]所示的化合物(以下也简称为化合物[I])或其药理学上可容许的盐。

[0018] [化学式1]

[0019] 

[I]

[0020] [式中,

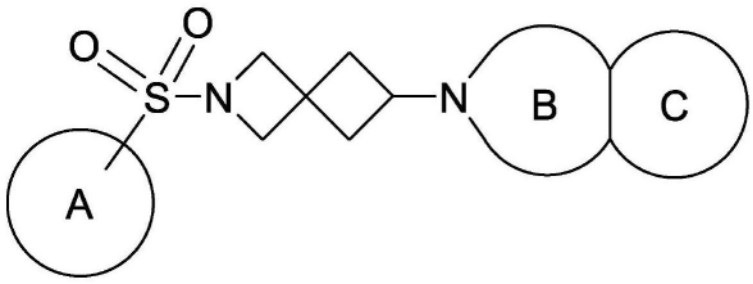
[0021] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0022] R^1及R^2各自表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基,或者,R^1与R^2表示成为一体而形成环的基团]

[0023] 另外,本发明中,前述式[I]的化合物优选为以下所示的式[II]、式[III]或式[IV]所示的化合物。

[0024] 即,本发明还涉及下式[II]所示的化合物(以下也简称为化合物[II])或其药理学上可容许的盐。

[0025] [化学式2]

[0026] 

[II]

[0027] [式中,

[0028] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

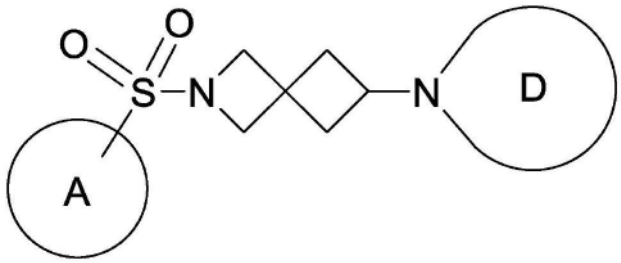
[0029] 环B表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基,

[0030] 环C表示可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的

杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基。]

[0031] 另外,本发明涉及下式[III]所示的化合物(以下也简称为化合物[III])或其药理学上可容许的盐。

[0032] [化学式3]

[0033] 

[III]

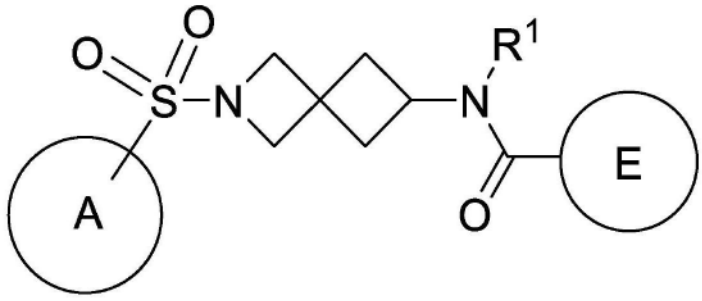
[0034] [式中,

[0035] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0036] 环D表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基。]

[0037] 另外,本发明涉及下式[IV]所示的化合物(以下也简称为化合物[IV])或其药理学上可容许的盐。

[0038] [化学式4]

[0039] 

[IV]

[0040] [式中,

[0041] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0042] R^1表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基或可以被取代的烷基硫基,

[0043] 环E表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基。]

[0044] 另外,本发明涉及能通过TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防及/或治疗方法,其包括向患者施予前述式[I]、[II]、[III]或[IV]所示的化合物或其药理学上可容许的盐的有效量。另外,本发明涉及包含前述化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐作为有效成分的医药组合物以及化合物[I]、[II]、[III]或[IV]用于制造该医药组合物的用途。另外,本发明涉及前述化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐、或者包含它们作为有效成分的医药组合物,其用于能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防及/或治疗。另外,本发明涉及前述化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐的制造方法。

[0045] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐对于TRH-DE具

有优异的抑制活性,因此,对于脊髓小脑变性症、疼痛、睡眠障碍或其他精神·神经系统疾病这样的能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防及/或治疗、或者这些疾病的预后改善是有用的。

具体实施方式

[0046] 只要没有特别载明,则本说明书中的各基团的定义可以自由地组合。

[0047] 本发明中,所谓烷基,是指碳原子数1～6($C_{1\sim6}$)的直链或支链状的饱和烃基。尤其优选为碳原子数1～4($C_{1\sim4}$)的基团。具体而言,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异戊基、正戊基、正己基等。尤其优选为甲基、乙基、正丙基。

[0048] 所谓环烷基,是指碳原子数3～8($C_{3\sim8}$)的单环式饱和烃基及金刚烷基。另外,环烷基也包括构成环的2个碳原子通过亚烷基进行交联而形成了双环式环的基团。具体而言,可举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。尤其优选为碳原子数3～7($C_{3\sim7}$)的单环式基团。

[0049] 所谓烷氧基,是指前述的烷基与氧键合而得到的1价基团,可举出碳原子数1～6($C_{1\sim6}$)的直链或支链状的烷基-O-,优选为碳原子数1～4($C_{1\sim4}$)的烷基-O-。具体而言,可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等。

[0050] 所谓环烷氧基,是指前述的环烷基与氧键合而得到的1价基团,可举出碳原子数3～8($C_{3\sim8}$)的单环式饱和烃基及金刚烷基-O-,优选为碳原子数3～7($C_{3\sim7}$)的单环式基团-O-。具体而言,可举出环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基等。

[0051] 所谓亚烷基,是指碳原子数1～6($C_{1\sim6}$)的直链状或支链状的饱和烃2价基团,优选为碳原子数1～4($C_{1\sim4}$)的基团。具体而言,可举出亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基等。亚烷基的两端可以在同一个碳上进行取代,也可以在相邻的2个碳上进行取代,另外,也可以在不相邻的2个碳上进行取代。

[0052] 所谓卤素或卤代,是指氟、氯、溴或碘等。优选为氟、氯及溴,尤其优选为氟。

[0053] 所谓卤代烷基,是指被1～3个卤素原子取代的上述烷基,优选为二氟甲基、三氟甲基等。

[0054] 所谓烷氧基烷基,是指被1～2个烷氧基取代的上述烷基,优选为甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基等。

[0055] 所谓烷酰基,是指前述的烷基与羰基键合而得到的1价基团,可举出碳原子数1～6($C_{1\sim6}$)的直链或支链状的烷基-CO-。具体而言,可举出乙酰基、丙酰基、特戊酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等。

[0056] 所谓链烯基,是指在前述烷基的任意位置具有1个以上的双键的烃基。尤其优选为碳原子数2～4($C_{2\sim4}$)的基团。具体而言,可举出乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、异戊烯基、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基等,优选为乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、丁二烯基等。

[0057] 所谓环烯基,是指在环烷基的任意位置具有1个以上的双键的单环式烃基。另外,环烯基也包括构成环的2个碳原子通过亚烷基进行交联而形成了双环式环的基团。尤其优选为碳原子数3～7($C_{3\sim7}$)的单环式基团。具体而言,可举出环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0058] 所谓炔基,是指在烷基的任意位置具有1个以上的三键的烃基。尤其优选为碳原子数2～4($C_{2\sim4}$)的基团。具体而言,可举出乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等,优选为乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0059] 所谓芳基,是指6～10元的芳香族烃环式基团,优选为单环或二环式芳基。具体而言,可举出苯基、萘基,尤其优选为苯基。

[0060] 所谓被部分氢化的芳基,是指上述的芳基被部分氢化而得到的基团,具体而言,可举出二氢苯基、环己烯基、茚满基、四氢萘基等。

[0061] 因此,可以被部分氢化的芳基中包括苯基、萘基、四氢萘基、环己烯基等。

[0062] 所谓杂芳基,是指包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的芳香性杂环式基团,优选为单环或二环式的杂芳基。更优选为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元单环式的杂芳基。具体而言,可举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并吡喃基等。

[0063] 具体的杂芳基之中,优选为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基、三嗪基等,尤其优选为吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基等。

[0064] 除此以外,具体的杂芳基之中,还优选为吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基、三嗪基等。

[0065] 所谓被部分氢化的杂芳基,是指上述的杂芳基被部分氢化而得到的基团。具体而言,可举出二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢哒嗪基等。

[0066] 因此,可以被部分氢化的杂芳基中,可举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢哒嗪基等,包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢哒嗪基等。

[0067] 例如,前述通式[I]、[II]、[III]或[IV]中,作为环A表示的可以被取代的杂芳基中的杂芳基,优选为噻吩基、吡唑基、吡啶基等,尤其优选为噻吩基和吡啶基。另外,前述通式[II]中,作为环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基中的可以被部分氢化的杂芳基,优选为吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢哒嗪基等。另外,作为其他方式,前述通式[IV]中,作为环E表示的可以被取代的杂芳基中的杂芳基,优选为吡啶基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基等。

[0068] 所谓脂肪族杂环,是指包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环式基团。作为二环式脂肪族杂环式基团,包括在一个脂肪族杂环上稠合或介由螺原子键合环烷基或脂肪族杂环而得到的基团。具体而言,可举出氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基(oxolanyl)、氮杂环戊烷基(azolidinyl)、四氢噻

吩基(thiolanyl)、噁唑烷基、重氮咪唑烷基(diazolidinyl)、噻唑烷基(thiazolidinyl)、氧杂环己基(oxany l)、氮杂环己基(azinanyl)、二氧杂环己基、噁嗪烷基(oxazinan yl)、二嗪烷基(diazinanyl)、硫氮杂环己基(thiazinanyl)、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)或硫氮杂环庚烷基(thiazepanyl)等。另外,还可举出这些环与环烷基或脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而得到的基团。优选可举出选自氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊烷基、四氢噻吩基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氧杂环己基、氮杂环己基、二氧杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基等中的相同或不同的两个脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而得到的基团。

[0069] 另外,作为其他优选例,可举出包含至少1个氮原子并且还可以包含选自由氧、氮及硫组成的组中的1个杂原子的、4～9元的单环或二环式脂肪族杂环式基团。具体而言,可举出氮杂环丁基、氮杂环戊烷基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基等。优选为氮杂环戊烷基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基等,优选为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基等。另外,还可举出这些环与环烷基或脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而得到的基团。特别优选可举出选自氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基等中的相同或不同的两个脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而得到的基团。

[0070] 作为可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环,可举出在上述脂肪族杂环中包含1个双键的环式基团。例如是构成氮杂环己基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基等的环的1个碳键为双键的基团等。

[0071] 例如,前述通式[II]中,作为环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分,优选为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基等。另外,前述通式[II]中,作为环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分,优选为氮杂环戊烷基、噁嗪烷基等。此外,前述通式[II]中,在环C表示的基团的取代基中,作为所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分,优选为氮杂环戊烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基等。例如,前述通式[III]中,作为环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分,优选为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基等。

[0072] 作为本发明的一个方式,可举出下述情况:前述通式[I]、[II]、[III]或[IV]中,作为环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基,为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1～2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰

基、可以被1～2个烷基取代的氨基羰基、硝基、芳基及环烷基组成的组中的1～3个基团;作为其他方式,可举出下述情况:前述通式[I]、[II]、[III]及[IV]中,环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团。

[0073] 作为R^1及R^2,独立地为可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基,或者可举出R^1与R^2成为一体而形成环的基团等。前述通式[IV]中,R^1优选为可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基等,更优选为烷基等,特别优选为丙基等。

[0074] 所谓R^1与R^2成为一体而形成环的基团,只要R^1和R^2及它们所键合的氮原子成为一体而形成环结构即可,可以为任何基团,不限于单环的基团,也包括多个环键合而成的基团。R^1与R^2成为一体而形成环的基团可以具有取代基。作为这样的环,例如,可举出可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基或可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基等。作为前述多个环键合而成的基团所具有的环结构,可举出稠合环、交联环或螺环等。

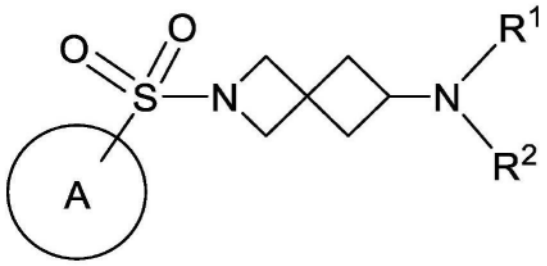
[0075] 前述通式[I]中,R^1及R^2表示的可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的烷基硫基、或R^1与R^2成为一体而形成环的基团中的取代基各自可选择任何取代基。

[0076] 某个方式中,R^1及R^2表示的可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基的取代基各自可以为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:可以被取代的环烷基;可以被取代的环烯基;可以被取代的芳基;可以被取代的杂芳基;可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基;卤素原子;羟基;氧代基;氰基;可以被取代的烷氧基;可以被取代的环烷氧基;可以被取代的氨基;可以被取代的烷基硫基;可以被取代的烷酰基;以及烷氧基羰基。

[0077] 某个方式中,R^1及R^2表示的可以被取代的环烷基、可以被取代的环烯基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、或R^1与R^2成为一体而形成环的基团的取代基各自可以为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:可以被取代的烷基;可以被取代的环烷基;可以被取代的链烯基;可以被取代的环烯基;可以被取代的炔基;可以被取代的芳基;可以被取代的杂芳基;可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基;卤素原子;羟基;氧代基;氰基;可以被取代的烷氧基;可以被取代的环烷氧基;可以被取代的氨基;可以被取代的烷基硫基;可以被取代的烷酰基;以及烷氧基羰基。

[0078] (1)本发明中,作为一个实施方式,可举出下式[I]所示的化合物或其药理学上可容许的盐。

[0079] [化学式5]

[0080] 

[I]

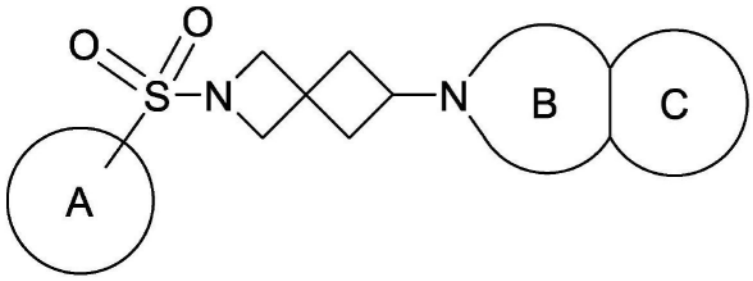
[0081] [式中,

[0082] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0083] R^1及R^2各自表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基、或可以被取代的烷基硫基,或者,R^1与R^2表示成为一体而形成环的基团]

[0084] (2)另外,作为其他方式,可举出前述方式(1)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[I]的化合物为下式[II]所示的化合物。

[0085] [化学式6]

[0086] 

[II]

[0087] [式中,

[0088] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0089] 环B表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基,

[0090] 环C表示可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基。]

[0091] (3)另外,作为其他方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0092] 环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1~2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1~2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1~3个基团,

[0093] 环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6~10元的单环或二环式芳基,

[0094] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5~10元的单环或二环式杂芳基,

[0095] 环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5~10元的单环或二环式脂肪族杂环,

[0096] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基、环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基、环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳

基、环C表示的可以被取代的环烷基、及环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

[0097] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

[0098] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

[0099] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

[0100] 环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环,

[0101] 在环B或环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为6～10元的单环或二环式芳基,

[0102] 在环B或环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环。

[0103] (4)进而,作为其他方式,还可举出前述方式(2)或(3)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0104] 环A为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基,

[0105] 环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

[0106] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

[0107] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

[0108] 环C为可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0109] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基,

[0110] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基,

[0111] 环C表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环或二环式脂肪族杂环。

[0112] (5)另外,作为其他方式,可举出前述方式(2)至(4)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0113] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0114] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团,

[0115] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0116] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

[0117] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

[0118] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0119] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基,

[0120] 环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基、或可以被取代的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷基;烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基,

[0121] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0122] 环C表示的可以被取代的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～7元的单环式脂肪族杂环,

[0123] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0124] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0125] (6)另外,作为其他方式,可举出前述方式(2)至(5)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0126] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0127] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团，

[0128] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

[0129] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基，

[0130] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基，

[0131] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0132] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基，

[0133] 环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基、或可以被取代的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基，

[0134] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

[0135] 环C表示的可以被取代的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊烷基、四氢噻吩基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氧杂环己基、氮杂环己基、二氧杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基，

[0136] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0137] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊烷基、四氢噻吩基、噁唑烷基、重氮咪唑烷基、噻唑烷基、氧杂环己基、氮杂环己基、二氧杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、噻烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基、或者两个该脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而成的环。

[0138] (7)另外,作为其他方式,可举出前述方式(2)至(5)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0139] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0140] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1~2个基团,

[0141] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为噻吩基或吡啶基,

[0142] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1~4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1~2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1~2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

[0143] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基,

[0144] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0145] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基,

[0146] 环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基、可以被取代的单环式环烷基或可以被取代的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1~4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1~2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1~2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1~4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基,

[0147] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基,

[0148] 环C表示的可以被取代的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基或噁嗪烷基,

[0149] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0150] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基或氧杂氮杂环庚烷基、或者两个该脂肪族杂环稠合或介由螺原子键合而成的环。

[0151] (8)作为一个优选方式,可举出前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0152] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基,

[0153] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基。

[0154] (9)另外,作为其他方式,可举出前述方式(8)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0155] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0156] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团,

[0157] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0158] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基,

[0159] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;氧代基;烷基;烷氧基烷基;亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、苯基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

[0160] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环,

[0161] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基,

[0162] 环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团:卤素原子;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基,

[0163] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0164] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环,

[0165] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基,

[0166] 环C表示的可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环。

[0167] (10)另外,作为其他方式,可举出前述方式(8)或(9)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0168] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为噻吩基或吡啶基,

[0169] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基,

[0170] 环B表示的基团的取代基中的芳基的芳基部分为苯基,

[0171] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，

[0172] 环C表示的可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为噁嗪烷基，

[0173] 在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，

[0174] 在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、氮杂环庚烷基或氧杂氮杂环庚烷基。

[0175] (11)除此以外，作为一个优选方式，还可举出前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0176] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基，

[0177] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基。

[0178] (12)另外，作为其他方式，可举出前述方式(11)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0179] 环A为可以被取代的苯基，

[0180] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

[0181] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基，

[0182] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团：氧代基；烷基；以及可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基，

[0183] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环，

[0184] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0185] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团：卤素原子；烷基；卤代烷基；亚烷基；可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基；以及芳基，

[0186] 在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基，环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基，

[0187] 环C表示的可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环。

[0188] (13)另外，作为其他方式，可举出前述方式(11)或(12)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0189] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基，

[0190] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基或三唑基，

[0191] 环C表示的可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基，

[0192] 在环C表示的基团的各取代基中，所选择的基团中的芳基为苯基。

[0193] (14)另外，作为另一个优选方式，可举出前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0194] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

[0195] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基。

[0196] (15)另外，作为其他方式，可举出前述方式(14)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0197] 环A为可以被取代的苯基，

[0198] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

[0199] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

[0200] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由氧代基、烷基及卤代烷基组成的组中的1～3个基团，

[0201] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

[0202] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基，

[0203] 环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的基团，

[0204] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基。

[0205] (16)另外，作为其他方式，可举出前述方式(14)或(15)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0206] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环己基、噁嗪烷基或二嗪烷基，

[0207] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基。

[0208] (17)另外，作为其他优选方式，可举出前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0209] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

[0210] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基。

[0211] (18)另外，作为其他方式，可举出前述方式(17)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0212] 环A为可以被取代的苯基，

[0213] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

[0214] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

[0215] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂

环基的取代基为独立地选自由氧代基及烷基组成的组中的1～2个基团，

[0216] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

[0217] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基，

[0218] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～2个基团：卤素原子；烷基；卤代烷基；以及可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基，

[0219] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基。

[0220] (19)另外，作为其他方式，可举出前述方式(17)或(18)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0221] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为二噁烷基，

[0222] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、咪唑基、吡唑基或三唑基。

[0223] (20)另外，作为其他优选方式，为前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0224] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0225] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基。

[0226] (21)另外，作为其他方式，可举出前述方式(20)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0227] 环A为可以被取代的苯基，

[0228] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为独立地选自由卤素原子、烷基及烷氧基组成的组中的1～2个基团，

[0229] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0230] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由羟基、氧代基、烷基及亚烷基组成的组中的1～3个基团，

[0231] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环，

[0232] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基，

[0233] 环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基及烷氧基组成的组中的基团，

[0234] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基。

[0235] (22)另外，作为其他方式，可举出前述方式(20)或(21)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0236] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂

环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基或重氮咪唑烷基，

[0237] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡啶基。

[0238] (23)另外，作为其他优选方式，可举出前述方式(2)至(7)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0239] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0240] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基。

[0241] (24)另外，作为其他方式，可举出前述方式(23)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0242] 环A为可以被取代的苯基，

[0243] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子，

[0244] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0245] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由氧代基及烷基组成的组中的1～2个基团，

[0246] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环，

[0247] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基，

[0248] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为烷基，

[0249] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基。

[0250] (25)另外，作为其他方式，可举出前述方式(23)或(24)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0251] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基，

[0252] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为噻唑基。

[0253] (26)另外，作为其他优选方式，可举出前述方式(2)至(25)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0254] 环A为可以被卤素原子取代的苯基。

[0255] (27)另外，作为其他优选方式，可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[II]所示的基团中，

[0256] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

[0257] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团，

[0258] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

[0259] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基，

[0260] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团：卤素原子；羟基；氧代基；烷基；卤代烷基；烷氧基烷基；烷氧基；可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代

的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及可以被芳基取代的烷氧基羰基,

[0261] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环,

[0262] 环B表示的基团的取代基中的芳基的芳基部分为苯基,

[0263] 环C为可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基,

[0264] 环C表示的可以被取代的苯基、可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基或可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;芳基氧基;脂肪族杂环氧基;以及烷酰基,

[0265] 环C表示的可以被取代且可以被部分氢化的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基,

[0266] 环C表示的可以被取代的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环,

[0267] 环C表示的基团的各取代基中的芳基的芳基部分为苯基,

[0268] 环C表示的基团的各取代基中的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0269] (28)另外,作为其他优选方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0270] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0271] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团,

[0272] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0273] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基,

[0274] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及烷氧基羰基,

[0275] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的7元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的7元的单环式脂肪族杂环,

[0276] 环B表示的基团的取代基中的芳基的芳基部分为苯基，

[0277] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0278] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基或可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;以及烷酰基，

[0279] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基，

[0280] 环C表示的可以被取代的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

[0281] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0282] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0283] (29)另外,作为其他优选方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中，

[0284] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

[0285] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团，

[0286] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

[0287] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基，

[0288] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及烷氧基羰基，

[0289] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环，

[0290] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0291] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基，

[0292] 环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;

卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;以及烷酰基,

[0293] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基,

[0294] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0295] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0296] (30)另外,作为其他优选方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0297] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0298] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团,

[0299] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0300] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基,

[0301] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及烷氧基羰基,

[0302] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的6元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式脂肪族杂环,

[0303] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0304] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基,

[0305] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;以及烷酰基,

[0306] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基,

[0307] 在环C表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0308] 在环C表示的基团的取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0309] (31)另外,作为其他优选方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0310] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0311] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团,

[0312] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基,

[0313] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基,

[0314] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及烷氧基羰基,

[0315] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环,

[0316] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0317] 环C为可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基,

[0318] 环C表示的可以被取代的苯基或可以被取代的6元的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;以及烷酰基,

[0319] 环C表示的可以被取代的6元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的6元的单环式杂芳基,

[0320] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基,

[0321] 在环C表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0322] (32)另外,作为其他优选方式,可举出前述方式(2)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[II]所示的基团中,

[0323] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0324] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1～2个基团,

[0325] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

[0326] 环B为可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基，

[0327] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;烷基;卤代烷基;烷氧基烷基;烷氧基;可以被独立地选自卤素原子中的1～2个基团取代的亚烷基;环烷基;可以被独立地选自由环烷基、芳基及烷氧基组成的组中的1～2个基团取代的烷酰基;以及烷氧基羰基，

[0328] 环B表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的5元的单环式脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5元的单环式脂肪族杂环，

[0329] 在环B表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0330] 环C为可以被取代的5元的单环式杂芳基，

[0331] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～4个基团:卤素原子;羟基;氧代基;氰基;烷基;卤代烷基;烷氧基;可以被氰基取代的环烷氧基;卤代烷氧基;亚烷基;可以被独立地选自由可以被环烷基或芳基取代的烷基、可以被卤素原子取代的芳基及环烷基组成的组中的1～2个基团取代的氨基;烷基硫基;芳基;可以被独立地选自由卤素原子及卤代烷基组成的组中的1～2个基团取代的环烷基;可以被独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、亚烷基及烷氧基组成的组中的1～4个基团取代的脂肪族杂环基;以及烷酰基，

[0332] 环C表示的可以被取代的5元的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5元的单环式杂芳基，

[0333] 在环C表示的基团的取代基中,所选择的基团中的芳基为苯基，

[0334] 在环C表示的基团的取代基中,所选择的基团中的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的4～9元的单环式或二环式脂肪族杂环。

[0335] (33)另外,作为其他优选方式,可举出选自由下述化合物组成的组中的化合物或其药理学上可容许的盐:

[0336] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬(oxazepin)-5-酮;

[0337] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0338] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲氧基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0339] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0340] (6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮;

[0341] (7R)-2-[(1S＊,5R＊)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f]氧氮杂䓬-5-酮;

[0342] (6R)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2,6-二甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

[0343] (6R)-2-(1,1-二氟乙基)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

[0344] (6R)-2-环丙基-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

[0345] (6R)-2-(1-氟环丙基)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮;

[0346] (6R)-2-环丙基-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

[0347] (6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

[0348] (6R)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-4-酮;

[0349] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,8-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0350] (3R)-8-环丙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0351] (3R)-8-环丙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0352] (7R)-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2,7-二甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

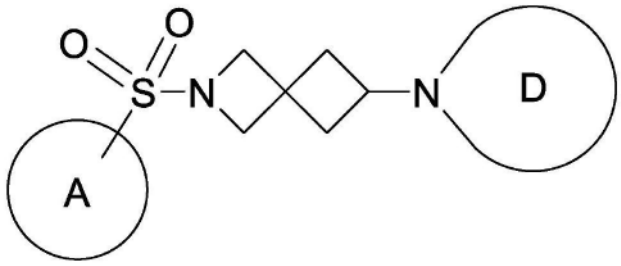
[0353] (7R)-2-环丙基-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;

[0354] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮;以及

[0355] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-f][1,4]二氮杂䓬-5-酮。

[0356] (34)另外,作为其他方式,可举出前述方式(1)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[I]的化合物为下式[III]所示的化合物。

[0357] [化学式7]

[0358] 

[III]

[0359] [式中,

[0360] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0361] 环D表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基]

[0362] (35)另外,作为其他方式,可举出前述方式(34)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[III]所示的基团中,

[0363] 环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1~2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1~2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1~3个基团,

[0364] 环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6~10元的单环或二环式芳基,

[0365] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5~10元的单环或二环式杂芳基,

[0366] 环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5~10元的单环或二环式脂肪族杂环,

[0367] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1~8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

[0368] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5~7元的单环式脂肪族杂环。

[0369] (36)另外,作为其他方式,可举出前述(34)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[III]所示的基团中,

[0370] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0371] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基组成的组中的1~2个基团,

[0372] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5~6元的单环式杂芳基,

[0373] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1~8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

[0374] 在环D表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的烷基的取代基

为独立地选自由下述基团组成的组中的1～5个基团:可以被氧代基、卤代烷基或卤素原子取代的环烷基;可以被烷基或卤素原子取代的芳基;可以被烷基取代的杂芳基;可以被氧代基取代的杂环基;卤素原子;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基,

[0375] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～7元的单环式脂肪族杂环。

[0376] (37)另外,作为其他方式,可举出前述方式(34)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[III]所示的基团中,

[0377] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基,

[0378] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基及硝基组成的组中的1～2个基团,

[0379] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基,

[0380] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～8个基团:氧代基;可以被取代的烷基;环烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基;烷氧基;环烷氧基;烷基硫基;氨基;烷氧基羰基;烷酰基;烷基磺酰基;卤素原子;羟基;以及氰基,

[0381] 在环D表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的烷基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～5个基团:可以被氧代基、卤代烷基或卤素原子取代的环烷基;可以被烷基或卤素原子取代的芳基;可以被烷基取代的杂芳基;可以被氧代基取代的脂肪族杂环基;卤素原子;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基,

[0382] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或硫氮杂环庚烷基。

[0383] (38)另外,作为一个方式,可举出前述方式(34)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[III]所示的基团中,

[0384] 环A为可以被取代的苯基,

[0385] 环A表示的可以被取代的苯基的取代基为卤素原子,

[0386] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1～3个基团:氧代基;可以被取代的烷基;芳基;杂芳基;脂肪族杂环基及烷基磺酰基,

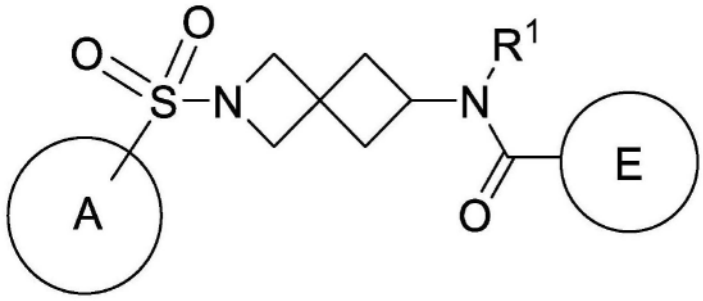
[0387] 在环D表示的基团的各取代基中,所选择的基团中的可以被取代的烷基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的基团:氧代基;可以被卤素原子取代的环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子及烷氧基,

[0388] 环D表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为氮杂环戊烷基、重氮咪唑烷基、氮杂环己基、噁嗪烷基、二嗪烷基、硫氮杂环己

基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基。

[0389] (39)另外,作为其他方式,可举出前述方式(1)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[I]的化合物为下式[IV]所示的化合物。

[0390] [化学式8]

[0391] 

[IV]

[0392] [式中,

[0393] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0394] R^1表示可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基、可以被取代的炔基、可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基、可以被取代的脂肪族杂环基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷氧基或可以被取代的烷基硫基,

[0395] 环E表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基]

[0396] (40)另外,作为其他方式,可举出前述方式(39)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[IV]所示的基团中,

[0397] 环A表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代的脂肪族杂环基各自的取代基为独立地选自由卤素原子、氰基、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、可以被1~2个烷基取代的氨基、烷基硫基、可以被烷基取代的磺酰基、可以被1~2个烷基取代的氨基羰基、硝基及芳基组成的组中的1~3个基团,

[0398] 环A表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6~10元的单环或二环式芳基,

[0399] 环A表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5~10元的单环或二环式杂芳基,

[0400] 环A表示的可以被取代的脂肪族杂环基的脂肪族杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5~10元的单环或二环式脂肪族杂环,

[0401] R^1为可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基或可以被取代的炔基,

[0402] R^1表示的基团中的可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基及可以被取代的炔基的取代基为环烷基或环烯基,

[0403] R^1表示的基团中的可以被取代的环烷基及可以被取代的环烯基的取代基为烷基、链烯基或炔基,

[0404] 环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6~10元的单环或二环式芳基,

[0405] 环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5~10元的单环或二环式杂芳基,

[0406] 环E表示的可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的脂肪族

杂环部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至3个杂原子的5～10元的单环或二环式脂肪族杂环，

[0407] 环E表示的可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基及可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1至3个基团:烷基;环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子;卤代烷基;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;芳基氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基。

[0408] (41)另外,作为其他方式,可举出前述(39)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[IV]所示的基团中，

[0409] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

[0410] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基及芳基组成的组中的1～2个基团，

[0411] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～6元的单环式杂芳基，

[0412] R^1为可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的链烯基、可以被取代的环烯基或可以被取代的炔基，

[0413] R^1表示的基团中的可以被取代的烷基、可以被取代的链烯基及可以被取代的炔基的取代基为环烷基或环烯基，

[0414] R^1表示的基团中的可以被取代的环烷基及可以被取代的环烯基的取代基为烷基、链烯基或炔基，

[0415] 环E为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基，

[0416] 环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为6～10元的单环或二环式芳基，

[0417] 环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为包含独立地选自由氧、氮及硫组成的组中的1至4个杂原子的5～10元的单环或二环式杂芳基，

[0418] 环E表示的可以被取代的芳基及可以被取代的杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的1至3个基团:烷基;环烷基;芳基;杂芳基;卤素原子;卤代烷基;羟基;氰基;烷氧基;环烷氧基;芳基氧基;卤代烷氧基;氨基;烷基氨基;二烷基氨基;环烷基氨基及烷基硫基。

[0419] (42)另外,作为其他方式,可举出前述(39)所述的化合物或其药理学上可容许的盐,其中,前述式[IV]所示的基团中，

[0420] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基，

[0421] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的单环式杂芳基的取代基各自为独立地选自由卤素原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基及芳基组成的组中的1～2个基团，

[0422] 环A表示的可以被取代的单环式杂芳基的杂芳基部分为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻嗪基或三嗪基，

[0423] R^1为烷基，

[0424] 环E为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基，

[0425] 环E表示的可以被取代的芳基的芳基部分为苯基或萘基，

[0426] 环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为吡啶基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶

基或苯并咪唑基，

[0427] 环E中，可以被取代的芳基及可以被取代的杂芳基的取代基为独立地选自由下述基团组成的组中的基团：烷基；环烷基；芳基；杂芳基；卤素原子；卤代烷基；羟基；氰基；烷氧基；环烷氧基；芳基氧基；卤代烷氧基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；环烷基氨基及烷基硫基。

[0428] (43)另外，作为其他方式，可举出前述(39)所述的化合物或其药理学上可容许的盐，其中，前述式[IV]所示的基团中，

[0429] 环A为可以被取代的苯基或可以被取代的噻吩基，

[0430] 环A表示的可以被取代的苯基或可以被取代的噻吩基的取代基各自为独立地选自由芳基、卤素原子、烷基或烷氧基组成的组中的1～2个基团，

[0431] R^1为丙基，

[0432] 环E为可以被取代的苯基或可以被取代的杂芳基，

[0433] 环E表示的可以被取代的杂芳基的杂芳基部分为吡啶基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶基或苯并咪唑基，

[0434] 环E中，可以被取代的苯基及可以被取代的杂芳基的取代基为独立地选自由烷基、二烷基氨基、环烷基氨基及烷氧基组成的组中的基团。

[0435] (44)另外，作为其他优选方式，可举出医药组合物，其含有前述方式(1)至(43)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐作为有效成分。

[0436] (45)作为其他方式，可举出前述方式(44)所述的医药组合物，其用于预防或治疗能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状、或者改善这些疾病及/或与之相伴的症状的预后。

[0437] (46)另外，作为其他方式，可举出前述方式(44)所述的医药组合物，其为TRH-DE抑制剂。

[0438] (47)另外，作为其他方式，可举出前述方式(45)或(46)所述的医药组合物，其为脊髓小脑变性症、慢性疼痛、睡眠障碍或其他精神·神经系统疾病及/或与之相伴的症状的预防或治疗剂。

[0439] (48)另外，作为其他方式，可举出前述方式(47)所述的医药组合物，其中，慢性疼痛为神经病理性疼痛或伤害感受性疼痛。

[0440] (49)另外，作为其他方式，可举出前述方式(48)所述的医药组合物，其中，神经病理性疼痛为伴随糖尿病性神经病变的疼痛、带状疱疹后神经痛、伴随由化学疗法导致的周围神经病变的疼痛、三叉神经痛、复杂性局部疼痛综合征、脑卒中后疼痛、脊髓损伤疼痛、神经痛或伴随神经损伤的疼痛。

[0441] (50)另外，作为其他方式，可举出前述方式(48)所述的医药组合物，其中，伤害感受性疼痛为伴随类风湿性关节炎的疼痛、伴随骨关节病的疼痛、术后疼痛或肌筋膜疼痛。

[0442] (51)另外，作为其他方式，可举出前述方式(47)所述的医药组合物，其中，睡眠障碍为嗜睡症、昼夜节律紊乱、睡眠呼吸障碍或其他睡眠障碍。

[0443] (52)另外，作为其他方式，可举出前述方式(51)所述的医药组合物，其中，嗜睡症为发作性睡眠、特发性嗜睡症或反复性嗜睡症。

[0444] (53)另外，作为其他方式，可举出前述方式(51)所述的医药组合物，其中，昼夜节

律紊乱为由轮班工作导致的睡眠障碍、睡眠时相延迟综合征、睡眠时相提前综合征、非24小时睡眠觉醒综合症或不规律的睡眠-醒觉模式。

[0445] (54)另外,作为其他方式,可举出前述方式(51)所述的医药组合物,其中,睡眠呼吸障碍为睡眠呼吸暂停综合征。

[0446] (55)另外,作为其他方式,可举出前述方式(51)所述的医药组合物,其中,其他睡眠障碍为时差综合征、不同步综合征、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、与神经疾病、精神疾病合并的失眠相关的嗜睡或REM睡眠行为障碍。

[0447] (56)另外,作为其他方式,可举出前述方式(47)所述的医药组合物,其中,其他精神·神经系统疾病及/或与之相伴的症状为脊髓性肌萎缩症、肌萎缩侧索硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病、慢性疲劳综合征、血管性痴呆症、双相情感障碍、抑郁症、脊髓损伤、脑梗塞、头部外伤、弥漫性意识障碍、语言障碍、易疲劳感、由神经损伤导致的功能障碍或由外科手术导致的功能障碍。

[0448] (57)另外,作为其他优选方式,可举出能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的治疗方法,其包括向患者施予治疗上有效的量的前述方式(1)至(43)中任一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐。

[0449] (58)另外,作为其他方式,可举出前述方式(57)所述的治疗方法,其中,能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状为脊髓小脑变性症、疼痛、睡眠障碍或其他精神·神经变性疾病及/或与之相伴的症状。

[0450] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]在分子内具有手性碳原子的情况下,会以基于该手性碳原子的多个立体异构体(即,非对映异构体、光学异构体)的形式存在,本发明包括它们之中的任意1个立体异构体及其混合物中的任一者。

[0451] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]包括利用同位素(例如,^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{32}P、^{35}S、^{125}I等)等进行了标记的化合物及氘转化体。

[0452] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐具有TRH-DE抑制活性,因此,对于能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状的预防或治疗、或者这些疾病的预后改善是有用的。作为这样的疾病,例如,可举出脊髓小脑变性症、慢性疼痛、睡眠障碍、其他神经系统疾病及/或与之相伴的症状等,尤其优选为慢性疼痛、睡眠障碍等。

[0453] 作为脊髓小脑变性症,例如,可举出遗传性的脊髓小脑变性症和散发性(非遗传性)的脊髓小脑变性症。

[0454] 作为遗传性的脊髓小脑变性症,例如可举出常染色体隐性遗传性的疾病及/或与之相伴的症状、常染色体显性遗传的疾病及/或与之相伴的症状等。

[0455] 作为常染色体隐性遗传性的疾病及/或与之相伴的症状,例如可举出弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、共济失调伴维生素E缺乏症(ataxia with vitamin E deficiency)、aprataxin缺乏症(aprataxin deficiency)、senataxin缺乏症(senataxin deficiency)、夏勒瓦-萨格奈痉挛性共济失调(Charlevoix-Saguenay type spastic ataxia)等,作为常染色体优性遗传性的疾病及/或与之相伴的症状,例如可举出脊髓小脑性共济失调1型(SCA1)、脊髓小脑性共济失调2型(SCA2)、脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)、脊髓小脑性共济失调6型(SCA6)、脊髓小脑性共济失调31型(SCA31)、齿状核红核苍白球路易体

萎缩症(dentatorubral pallidoluysian atrophy)等。

[0456] 作为散发性(非遗传性)的脊髓小脑变性症,例如,可举出纯小脑失调型脊髓小脑变性症(pure cerebellar ataxia type spinocereb ellar degeneration)、多系统障碍型脊髓小脑变性症(multiple syste m disorder type spinocerebellar degeneration)等。

[0457] 作为纯小脑失调型脊髓小脑变性症,例如,可举出皮质性小脑萎缩症等。

[0458] 作为多系统障碍型脊髓小脑变性症,例如,可举出多系统萎缩症等。

[0459] 作为多系统萎缩症,例如,可举出橄榄体脑桥小脑萎缩、黑质纹状体变性、夏-德综合征(Shy-Drager syndrome)等。

[0460] 作为慢性疼痛,例如,可举出神经病理性疼痛、伤害感受性疼痛或混合疼痛等。作为神经病理性疼痛,例如,可举出伴随糖尿病性神经病变的疼痛、带状疱疹后神经痛、伴随由化学疗法导致的周围神经病变的疼痛、三叉神经痛、复杂性局部疼痛综合征、脑卒中后疼痛、脊髓损伤疼痛、神经痛、或伴随神经损伤的疼痛等。作为伤害感受性疼痛,例如,可举出伴随类风湿性关节炎的疼痛、伴随骨关节病的疼痛、术后疼痛或肌筋膜疼痛等。作为混合疼痛,可举出癌性疼痛、纤维肌痛综合征、慢性腰痛或幻肢痛等。

[0461] 作为睡眠障碍,例如,可举出嗜睡症、昼夜节律紊乱、睡眠呼吸障碍、与其他睡眠障碍相关的嗜睡等。作为嗜睡症,例如,可举出发作性睡眠、特发性嗜睡症(idiopathic hypersomnia)或反复性嗜睡症(repetitive hypersomnia)等。作为昼夜节律紊乱,例如,可举出由轮班工作导致的睡眠障碍、睡眠时相延迟综合征、睡眠时相提前综合征、非24小时睡眠觉醒综合症(non-24-hour sleep-wake syn drome)或不规律的睡眠-醒觉模式(irregular sleep-wake pattern)等。作为睡眠呼吸障碍,例如,可举出睡眠呼吸暂停综合征等。作为其他睡眠障碍,例如,可举出时差综合征、不同步综合征、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、与神经疾病、精神疾病合并的失眠相关的嗜睡或REM睡眠行为障碍等。

[0462] 作为其他神经系统疾病及/或与之相伴的症状,例如,可举出以下例子。

[0463] 遗传性运动失调症(先天性小脑性共济失调、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)等),

[0464] 脊髓性肌萎缩及相关综合症(脊髓性肌萎缩症、脊髓延髓肌肉萎缩症、肌萎缩侧索硬化症、颈椎病性肌萎缩症等),

[0465] 锥体外系疾病及异常运动(帕金森病、帕金森氏综合征等),

[0466] 神经系统的其他变性疾病(阿尔茨海默病、进行性白质脑病等),

[0467] 间发性及阵发性障碍(癫痫、偏头痛、丛集性头痛综合症等),

[0468] 脑性麻痹及其他麻痹综合征(脑性麻痹、偏瘫、截瘫及四肢瘫痪等),

[0469] 慢性疲劳综合征,

[0470] 包含症状性的器质性精神障碍(阿尔茨海默病、血管性痴呆症、谵妄等),

[0471] 因使用精神作用物质而导致的精神及行动的障碍(因使用酒精而导致的精神行动障碍、因使用药剂而导致的精神行动障碍等),

[0472] 精神分裂症、精神分裂症型障碍及妄想性障碍,

[0473] 心境障碍(双相情感障碍、抑郁症、持续性心境障碍等),

[0474] 进食障碍(神经性厌食症、神经性贪食症等),

[0475] 神经症性障碍、应激相关障碍及躯体症状性障碍(恐惧性焦虑障碍、强迫性障碍、躯体症状性障碍等),

[0476] 心理发育障碍(自闭症谱系障碍等),

[0477] 通常在儿童期及青年期发病的行动及情绪的障碍(多动性障碍、抽动障碍等),

[0478] 肥胖症,

[0479] 肾上腺脑白质营养不良,

[0480] 脊髓损伤,

[0481] 脑梗塞,

[0482] 头部外伤,

[0483] 延迟性意识障碍(delayed consciousness disorder),

[0484] 与认知、知觉、情绪状态及行动相关的症状及证候(神经过敏、情绪焦虑及烦乱、无精打采及情感迟钝等)

[0485] 语言障碍,

[0486] 易疲劳感,

[0487] 由神经损伤导致的功能障碍,

[0488] 由外科手术导致的功能障碍等。

[0489] 如上所述,本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐对于TRH-DE具有优异的抑制活性。对于TRH-DE的抑制活性可以按照后述实验例“2.TRH-DE抑制试验”的检测方法来确认。另外,本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐在作为神经病理性疼痛模型的坐骨神经慢性压迫损伤(CCI)模型大鼠(依照Pain 1988;33:87-107.中记载的方法制作)的以机械刺激痛觉过敏(Randall-Selitto法)、自发运动量为指标的中枢神经活化作用试验(依照日本专利第4817281号中记载的方法,使用SCANE T装置进行评价)中也确认到药效。

[0490] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]可以以游离的形态或者以药理学上可容许的盐的形态供于医药用途。作为药理学上可容许的盐,例如,可举出盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐或氢溴酸盐这样的无机酸盐、乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐或马来酸盐这样的有机酸盐等。

[0491] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐包括其分子内盐、加成物、它们的溶剂合物或水合物等中的任意物质。

[0492] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐可以单独或者以含有其和药理学上可容许的担载体的医药组合物的形式经口或非经口地施予。作为药理学上可容许的担载体,可以为本领域中常用的担载体,例如可举出稀释剂、粘结剂(糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶、聚乙烯吡咯烷酮等)、赋形剂(乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钾、山梨糖醇、甘氨酸等)、润滑剂(硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅等)、崩解剂(马铃薯淀粉)及润湿剂(月桂基硫酸钠等)等。

[0493] 这样的医药组合物的剂型没有特别限定,例如,可举出片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、注射剂、吸入剂、栓剂等常用的医药制剂。

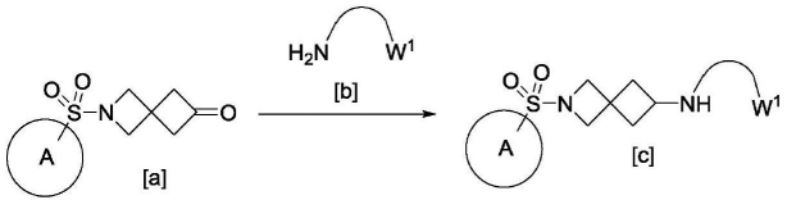
[0494] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐的施予量根据施予方法、患者的年龄、体重、状态等而不同,在非经口施予的情况下,通常,每1天为

0.001mg/kg～100mg/kg,优选为0.03mg/kg～30mg/kg。在经口施予的情况下,通常,每1天为0.001mg/kg～100mg/kg,优选为0.03mg/kg～30mg/kg。

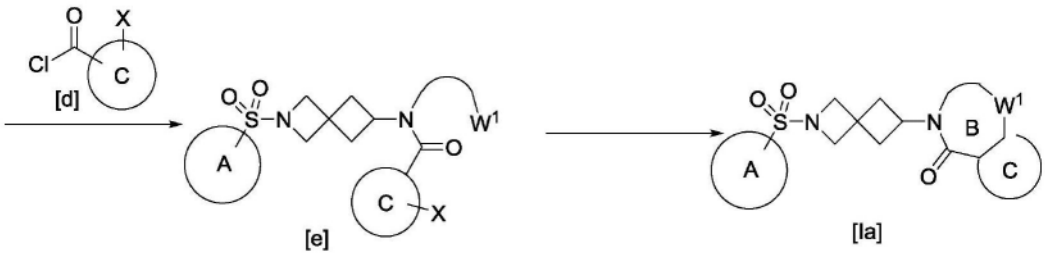
[0495] 本发明的化合物或其药理学上可容许的盐例如可以如下所述地制造。

[0496] 合成法A1

[0497] [化学式9]



[0498]



[0499] [式中,W^1表示羟基或可以被保护基保护的氨基,

[0500] X表示卤素原子等离去基团,

[0501] 环A表示可以被取代的芳基、可以被取代的杂芳基或可以被取代的脂肪族杂环基,

[0502] 环B表示可以被取代且可以在环的一部分中包含双键的脂肪族杂环基,

[0503] 环C表示可以被取代且可以被部分氢化的芳基、可以被取代且可以被部分氢化的杂芳基、可以被取代的环烷基或可以被取代的脂肪族杂环基。]

[0504] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ia]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0505] 首先,使通式[a]所示的化合物与通式[b]所示的化合物进行还原性氨基化反应,得到通式[c]所示的化合物。利用通过该通式[c]所示的化合物与通式[d]所示的化合物的酰胺化得到的通式[e]所示的化合物的分子内SnAr反应,能够制造目标物[Ia]。

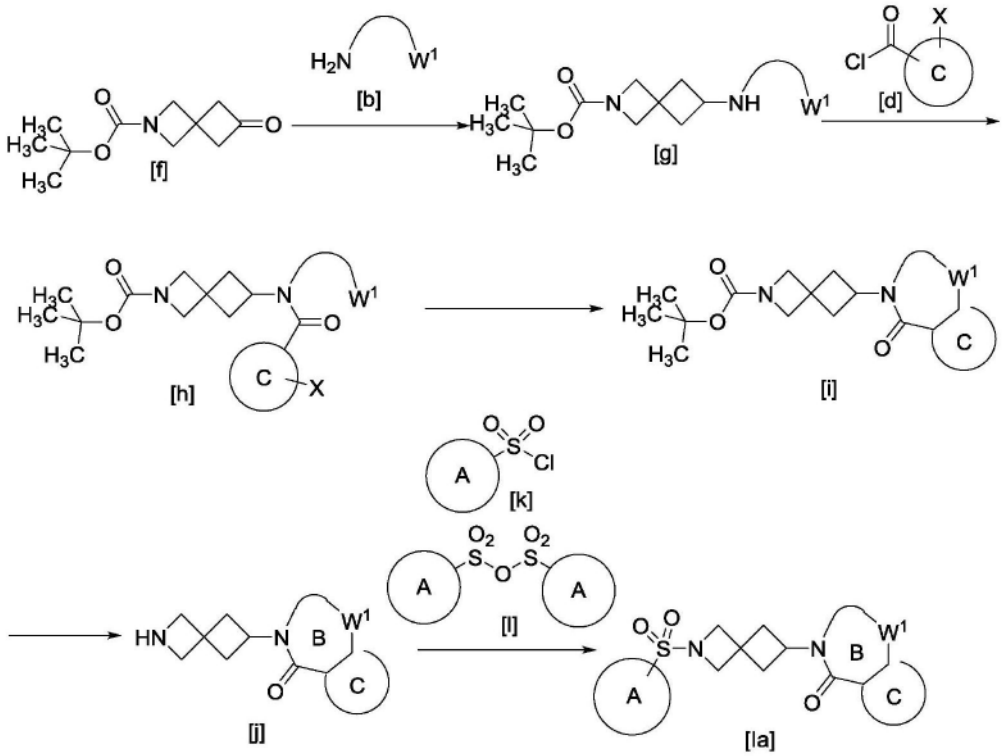
[0506] 化合物[a]与化合物[b]或其盐的还原性氨基化反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在例如还原剂和酸或路易斯酸的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二氯甲烷这样的卤代脂肪族烃类、甲醇这样的醇类、四氢呋喃这样的醚类、甲苯这样的芳香族烃类、或它们的混合物等。作为还原剂,例如,可举出三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氢及钯催化剂(例如,担载于活性炭的钯催化剂等)等。作为酸,例如,可举出乙酸等。作为路易斯酸,可举出氯化钛(IV)、钛酸四异丙酯等。相对于化合物[a]而言,化合物[b]的使用量可以设定为1～10当量,优选为1～5当量。相对于化合物[a]而言,还原剂的使用量可以设定为1～10当量,优选为1～3当量。相对于化合物[a]而言,酸或路易斯酸的使用量可以设定为1～10当量,优选为1～3当量。本反应可以于-10℃～100℃、优选10℃～50℃实施。

[0507] 化合物[c]与化合物[d]的反应可以按照通用方法,在适当的溶剂中,在碱的存在下或非存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、N,N-二甲基甲酰胺这样的酰胺类、乙腈、或它们的混合物。作为碱,可举出三乙基胺、二异丙基乙基胺、二氮杂双环十一碳烯等。相对于化合物[d]而言,化合物[c]的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～3.0当量。本反应可以于-78℃～室温、优选0℃～室温实施。

[0508] 化合物[e]的分子内SnAr反应中,可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在碱的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、N,N-二甲基甲酰胺这样的酰胺类、乙腈、水、或它们的混合物。作为碱,可举出氢化钠这样的碱金属氢化物类、叔丁醇钠这样的碱金属醇盐、二异丙基乙基胺这样的有机胺类、氢氧化钠等。相对于化合物[e]而言,碱的使用量可以设定为1.0~10.0当量,优选为1.0~3.0当量。本反应可以于-78℃~室温、优选0℃~室温实施。需要说明的是,前述化合物[c]与化合物[d]的反应中,也可以在同一反应体系内继续进行所产生的化合物[e]的分子内SnAr反应,得到化合物[Ia]。另外,前述化合物[c]与化合物[d]的反应中,也可以在使用过剩量的化合物[d]与W^1表示的羟基或可以被保护基保护的氨基也进行了反应后,进行水解,由此得到化合物[e]。

[0509] 合成法A2

[0510] [化学式10]

[0511] 

[0512] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0513] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ia]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0514] 使用化合物[f],通过与前述合成法A1同样的方法得到化合物[i]后,进行脱保护,由此得到化合物[j]。可以通过化合物[j]或其盐、与磺酸酐或磺酰氯的反应制造目标物[Ia]。

[0515] 化合物[f]与化合物[b]或其盐的还原性氨基化反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0516] 化合物[g]与化合物[d]的反应可以与合成法A1中的化合物[c]与化合物[d]的反应同样地实施。

[0517] 从化合物[h]向化合物[i]的反应可以与合成法A1中的从化合物[e]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

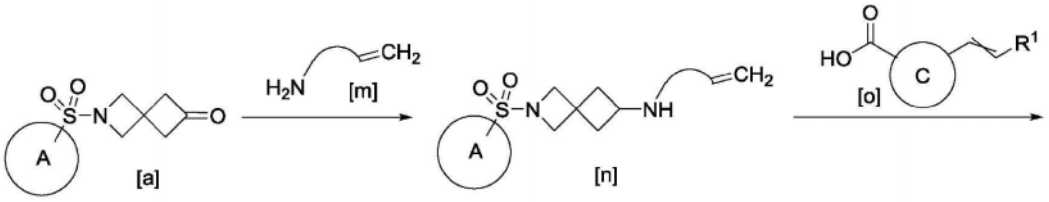
[0518] 化合物[i]的脱保护反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在酸或路易斯酸的

存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物。作为酸,可举出盐酸、硫酸、或三氟乙酸等。作为路易斯酸,可举出三氟甲磺酸三乙基甲硅烷基酯等。相对于化合物[i]而言,酸或路易斯酸的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～2.0当量。本反应可以于-78℃～室温、优选0℃～室温实施。

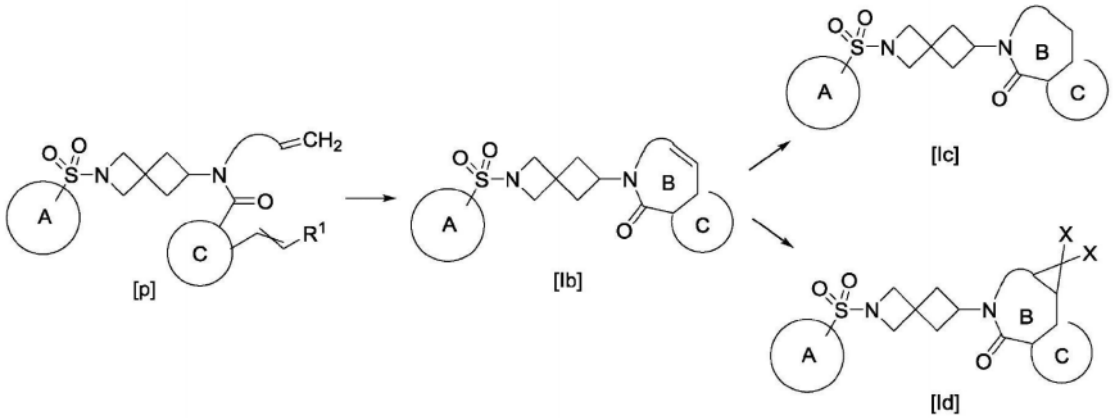
[0519] 化合物[j]或其盐、与磺酸酐或磺酰氯的反应可以按照通用方法,在适当的溶剂中,在碱的存在下或非存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、二甲基甲酰胺这样的酰胺类、或它们的混合物等。作为碱,例如,可举出三乙基胺这样的胺类等。相对于化合物[j]或其盐而言,磺酸酐或磺酰氯的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～3.0当量。相对于化合物[j]而言,碱的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～3.0当量。本反应可以于-78℃～室温、优选0℃～室温实施。

[0520] 合成法B

[0521] [化学式11]



[0522]



[0523] [式中,R^1表示氢原子或烷基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0524] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ib]、[Ic]或[Id]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0525] 使化合物[a]与化合物[m]进行还原性氨基化反应,得到化合物[n]。利用通过该化合物[n]与化合物[o]的反应得到的化合物[p]的闭环易位反应,能够制造目标物[Ib]。另外,可以通过对所得到的化合物[Ib]进行还原而制造目标物[Ic],也可以通过对化合物[Ib]进行环丙基化而制造目标物[Id]。

[0526] 化合物[a]与化合物[m]的反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0527] 化合物[n]与化合物[o]的反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在例如缩合剂及碱的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二甲基甲酰胺这样的酰胺类、四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙

腈、或它们的混合物等。作为缩合剂,例如可举出o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐等。作为碱,例如,可举出二异丙基乙基胺这样的胺类。相对于化合物[n]而言,缩合剂的使用量可以设定为1.0～5.0当量,优选为1.2～3.0当量。相对于化合物[n]而言,碱的使用量可以设定为0～10当量,优选为1.0～3.0当量。本反应可以于0℃～100℃、优选室温实施。

[0528] 化合物[p]的闭环易位反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在催化剂存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物等。作为催化剂,可举出Grubbs催化剂(第一代、第二代)、Hoveyda-Grubbs催化剂(第一代、第二代)。相对于化合物[p]而言,催化剂的使用量可以设定为0.01～5.0当量,优选为0.1～1.0当量。本反应可以于0～100℃、优选室温实施。

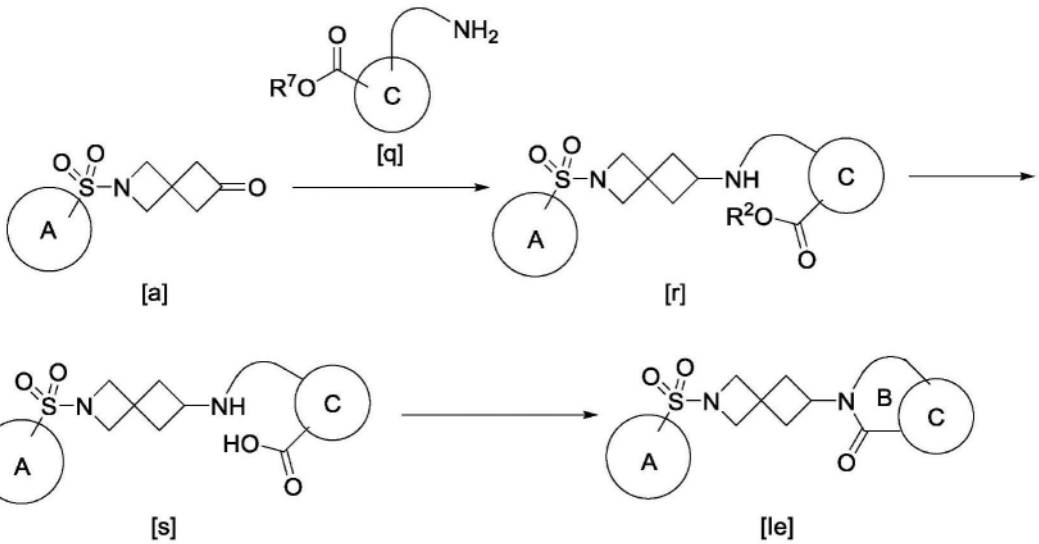
[0529] 针对化合物[Ib]的还原反应可以通过下述方式实施:按照常规方法,在适当的溶剂中,在催化剂的存在下,在氢气氛下进行反应。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出甲醇这样的醇类、乙酸乙酯这样的酯类、四氢呋喃这样的醚类、或它们的混合物等。作为催化剂,例如,可举出钯/碳催化剂等。相对于化合物[Ib]而言,催化剂的使用量以重量比计可以设定为0.3～1.0,优选为0.3。本反应可以于0℃～室温、优选室温实施。

[0530] 从化合物[Ib]向化合物[Id]的反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在(三氟甲基)三甲基硅烷、碘化钠存在下实施。作为溶剂,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类。相对于化合物[Ib]而言,(三氟甲基)三甲基硅烷的使用量可以设定为1～10当量,优选为3～5当量。相对于化合物[Ib]而言,碘化钠的使用量可以设定为0.1～5当量,优选为0.3～1.0当量。本反应可以于室温～150℃、优选50℃～80℃实施。

[0531] 合成法C

[0532] [化学式12]

[0533]



[0534] [式中,R^2表示烷基等保护基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0535] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ie]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0536] 使化合物[a]与化合物[q]或其盐进行还原性氨基化反应,得到化合物[r]。可以在通过将该化合物[r]水解而制成化合物[s]或其盐后,利用分子内缩合反应制造目标物

[Ie]。

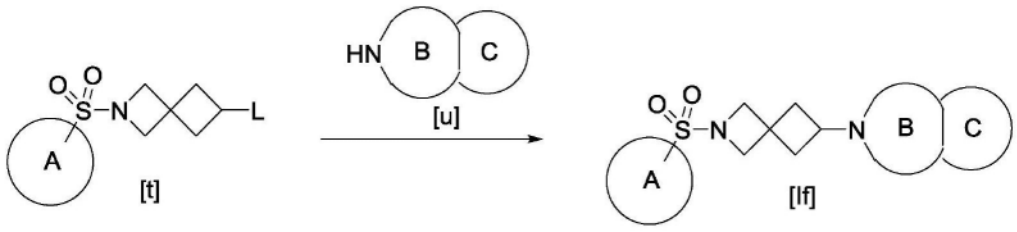
[0537] 化合物[a]与化合物[q]或其盐的还原性氨基化反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0538] 化合物[r]的水解可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在碱及水的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如可举出乙醇这样的醇类、四氢呋喃这样的醚类等。作为碱,例如,可举出氢氧化钠这样的碱金属氢氧化物类等。本反应可以于0℃～室温、优选室温实施。相对于化合物[r]而言,碱的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～3.0当量。

[0539] 化合物[s]或其盐的分子内缩合反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在例如缩合剂及碱的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二甲基甲酰胺这样的酰胺类、四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物等。作为缩合剂,例如可举出o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐等。作为碱,例如,可举出二异丙基乙基胺这样的胺类。相对于化合物[s]而言,缩合剂的使用量可以设定为1.0～5.0当量,优选为1.2～3.0当量。本反应可以于0℃～100℃、优选室温实施。

[0540] 合成法D

[0541] [化学式13]

[0542] 

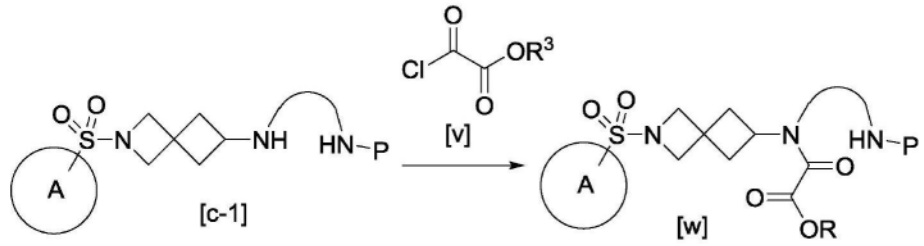
[0543] [式中,L表示4-甲基苯磺酸酯、苯磺酸酯等离去基团,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0544] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[If]所示的化合物例如可以通过化合物[t]与化合物[u]的亲核取代反应来制造。

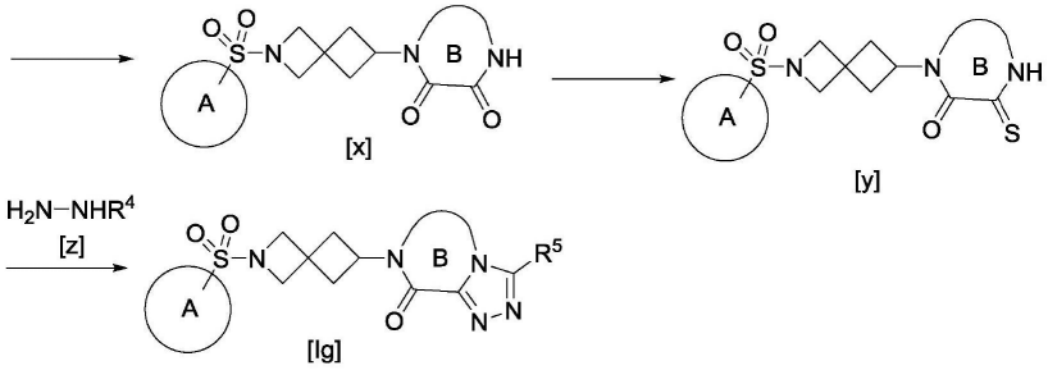
[0545] 化合物[t]与化合物[u]的亲核取代反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在例如碱的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二甲基甲酰胺这样的酰胺类、四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物等。作为碱,可举出氢化钠这样的碱金属氢化物类、碳酸钾等。相对于化合物[t]而言,化合物[u]的使用量可以设定为1.0～5.0当量,优选为1.2～3.0当量。本反应可以于0℃～200℃、优选100℃～150℃实施。

[0546] 合成法E

[0547] [化学式14]



[0548]



[0549] [式中,P表示叔丁氧基羰基、苄基氧基羰基等保护基,R^3表示烷基,R^4表示烷基,R^5表示烷基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0550] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ig]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0551] 通过伴随利用合成法A1的通式[c]所示的化合物中的通式[c-1]所示的化合物与化合物[v]的缩合反应得到的化合物[w]的分子内环化反应的脱保护,得到化合物[x]。可以通过对该化合物[x]进行硫代酰胺化而得到化合物[y],然后通过与肼衍生物[z]或其盐的反应而制造目标物[Ig]。

[0552] 化合物[c-1]与化合物[v]的反应可以与合成法A1中的化合物[c]与化合物[d]的反应同样地实施。

[0553] 伴随化合物[w]的分子内环化反应的脱保护可以与合成法A1中的化合物[e]的环化反应同样地实施。

[0554] 化合物[y]可以通过下述方式制造:在溶剂中,在硫化剂的存在下,在碱的存在下使化合物[x]进行反应。

[0555] 作为硫化剂,例如,可举出劳森试剂(Lawesson's reagent:2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物)。作为碱,例如,可举出三乙基胺、N,N-二异丙基乙基胺、吡啶等胺。作为溶剂,只要不对反应造成影响即可,例如,可举出甲苯、二甲苯等芳香族烃;四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚。

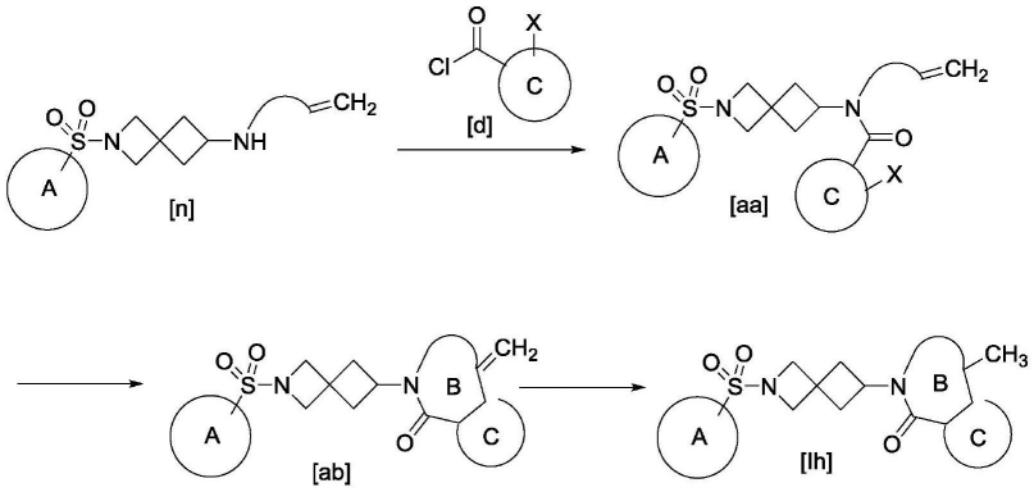
[0556] 相对于化合物[x]而言,本反应中的硫化剂的使用量为0.4~2.0等量,优选为0.5~0.7等量。相对于化合物[x]而言,碱的使用量为1.0~20等量,优选为2.0~7.0等量。本反应可以于50℃~180℃、优选80℃~130℃实施。

[0557] 化合物[y]与化合物[z]或其盐的反应例如可以在适当的溶剂中,在碱的存在下或非存在下实施。作为化合物[z]的盐,例如,可以使用盐酸盐、硫酸盐等与无机酸形成的盐。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出N-甲基吡咯烷酮这样的酰胺类、四氢呋喃这样的醚类、甲醇这样的醇类、二甲基亚砜、水、或它们的混合物。为了促进反应,也可以添

加碱。作为该碱,可举出二异丙基乙基胺、二氮杂双环十一碳烯、碳酸钠等,优选为二异丙基乙基胺。相对于化合物[y]而言,化合物[z]或其盐的使用量可以设定为1.0～10当量,优选为2.0～7.0当量。本反应可以于室温～250℃、优选120℃～180℃实施。

[0558] 合成法F

[0559] [化学式15]

[0560] 

[0561] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0562] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ih]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0563] 进行化合物[n]与化合物[d]的酰胺化,得到化合物[aa]。可以通过利用分子内偶联反应将该化合物[aa]环化而制成化合物[ab],然后通过还原而制造目标物[Ih]。

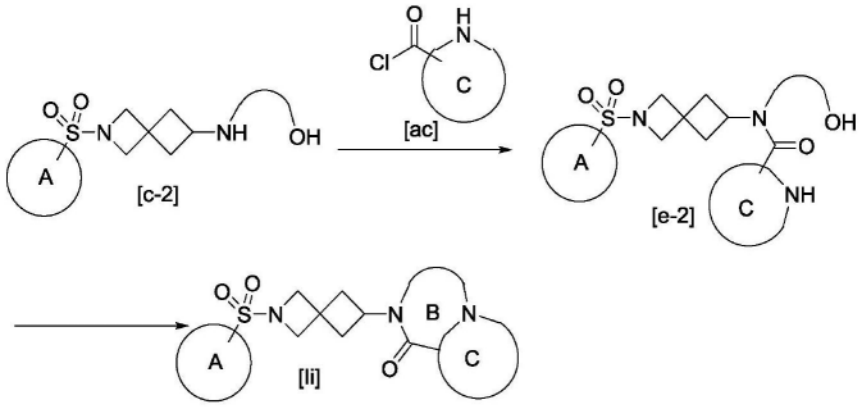
[0564] 首先,化合物[n]与化合物[d]的酰胺化可以与合成法A1中的化合物[c]与化合物[d]的反应同样地实施。

[0565] 化合物[aa]的基于分子内偶联反应的环化可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在碱、鏻系配位体、钯催化剂的存在下,在水的存在下或非存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二氧杂环己烷这样的醚类、二甲基甲酰胺这样的酰胺类、甲苯这样的芳香族烃类、或它们的混合物等。作为鏻系配位体,例如,可举出六氟磷酸三(吡咯烷基)溴化鏻(PyBROP)、苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)鏻(BOP)等。作为碱,例如,可举出三乙基胺这样的胺类、碳酸钠这样的碱金属碳酸盐类、磷酸钾等。作为钯催化剂,例如,可举出双(三苯基膦)二氯化钯、四(三苯基膦)二钯、乙酸钯、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯等。相对于化合物[aa]而言,上述鏻系缩合剂的使用量可以设定为1.0～2.0当量,优选为1.2～1.5当量。相对于化合物[aa]而言,上述碱的使用量可以设定为2.0～6.0当量,优选为3.0～4.0当量。相对于化合物[aa]而言,上述钯催化剂的使用量可以设定为0.01～1.0当量,优选为0.1～0.5当量。本反应可以于室温～150℃、优选80℃～120℃实施。

[0566] 化合物[ab]的还原反应可以与合成法B中化合物[Id]的制造同样地实施。

[0567] 合成法G

[0568] [化学式16]

[0569] 

[0570] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0571] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ii]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

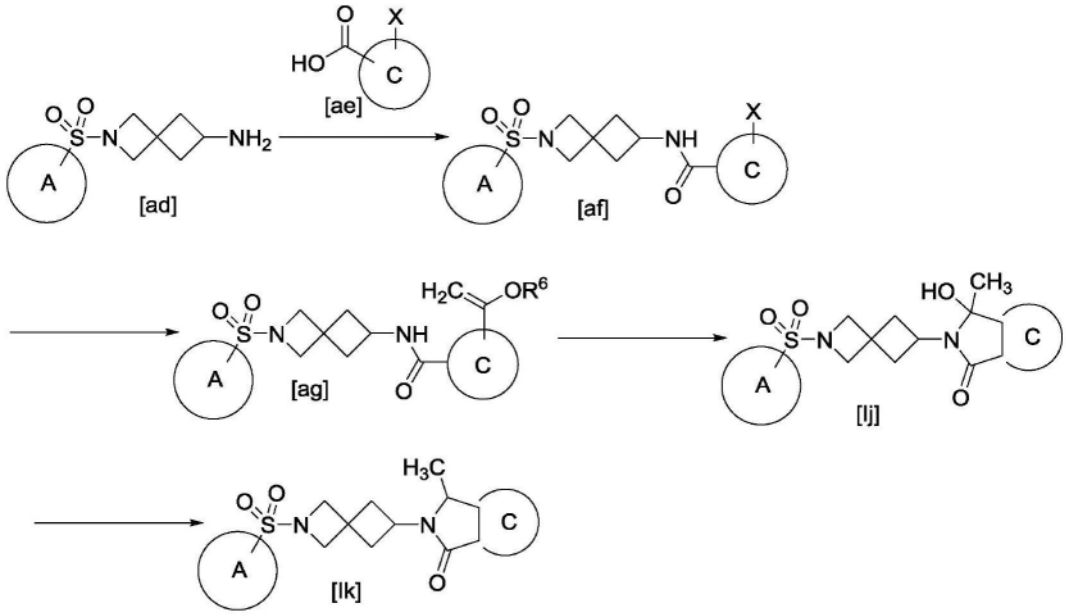
[0572] 可以通过利用合成法A1的通式[c]所示的化合物中的通式[c-2]所示的化合物与化合物[ac]的酰胺化反应得到的化合物[e-2]的基于分子内光延反应的环化而制造目标物[Ii]。

[0573] 化合物[c-2]与化合物[ac]的酰胺化反应可以与合成法A1中化合物[c]与化合物[d]的反应同样地实施。

[0574] 化合物[e-2]的基于分子内光延反应的环化可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在偶氮二羧酸衍生物及膦衍生物的存在下实施。溶剂只要不对本反应造成影响即可,例如,可举出四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等醚类、甲苯等芳香族烃类、乙腈等腈类、或它们的混合物等。作为偶氮二羧酸衍生物,例如,可举出偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯等偶氮二羧酸二烷基酯;N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺等偶氮二甲酰胺。作为膦衍生物,例如,可举出三苯基膦等三芳基膦、三丁基膦等三烷基膦。相对于化合物[e-2]而言,偶氮二羧酸衍生物的使用量可以设定为1.0~5.0当量,优选为2.0~3.0当量。相对于化合物[e-2]而言,膦衍生物的使用量以摩尔比计可以设定为1.0~5.0当量,优选为2.0~3.0当量。本反应可以于0℃~120℃、优选室温~80℃实施。

[0575] 合成法H1

[0576] [化学式17]

[0577] 

[0578] [式中,R^6表示烷基等保护基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0579] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ij]或[Ik]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0580] 可以对通过化合物[ad]与化合物[c-2]的酰胺化反应得到的化合物[af]进行偶联反应,从而得到化合物[ag]。可以通过化合物[ag]的环化反应而制造目标物[Ij]。进而,还可以通过对目标物[Ij]进行脱水反应而制造目标物[Ik]。

[0581] 首先,化合物[ad]与化合物[c-2]的酰胺化反应可以与合成法B中化合物[n]与化合物[o]的反应同样地实施。

[0582] 接下来,化合物[af]的偶联反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在碱、鏻系配位体、钯催化剂、有机锡化合物的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出二氧杂环己烷这样的醚类、二甲基甲酰胺这样的酰胺类、甲苯这样的芳香族烃类、或它们的混合物等。作为碱,例如,可举出碳酸钠这样的碱金属碳酸盐类、磷酸钾、氟化铯等。作为鏻系配位体,例如可举出六氟磷酸三(吡咯烷基)溴化鏻(PyBROP)、苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)鏻(BOP)等。作为钯催化剂,例如,可举出双(三苯基膦)二氯化钯、四(三苯基膦)二钯、乙酸钯、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯等。作为有机锡化合物,可举出(1-乙氧基乙烯基)三丁基锡烷等。相对于化合物[af]而言,上述鏻系缩合剂的使用量可以设定为1.0~2.0当量,优选为1.2~1.5当量。相对于化合物[af]而言,上述碱的使用量可以设定为2.0~6.0当量,优选为3.0~4.0当量。相对于化合物[af]而言,上述钯催化剂的使用量可以设定为0.01~1.0当量,优选为0.1~0.5当量。相对于化合物[af]而言,上述有机锡化合物的使用量可以设定为1.0~5.0当量,优选为1.2~2.5当量。本反应可以于室温~150℃、优选80℃~120℃实施。

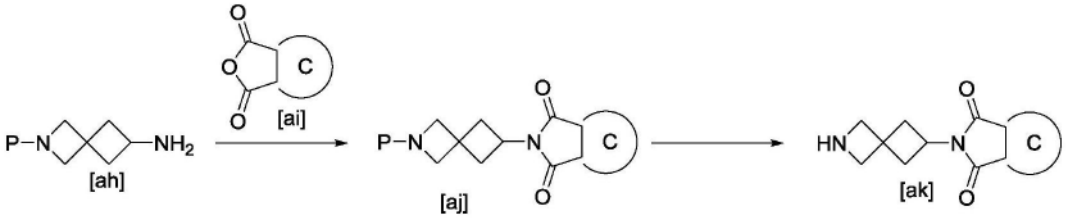
[0583] 化合物[ag]的环化反应可以通过在适当的溶剂中利用酸进行处理而实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如可举出乙酸乙酯这样的酯类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲醇这样的醇类、或它们的混合物等。作为酸,例如,可举出盐酸、三氟乙酸等。

[0584] 目标物[Ij]的脱水反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在还原剂和路易斯酸的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、氯

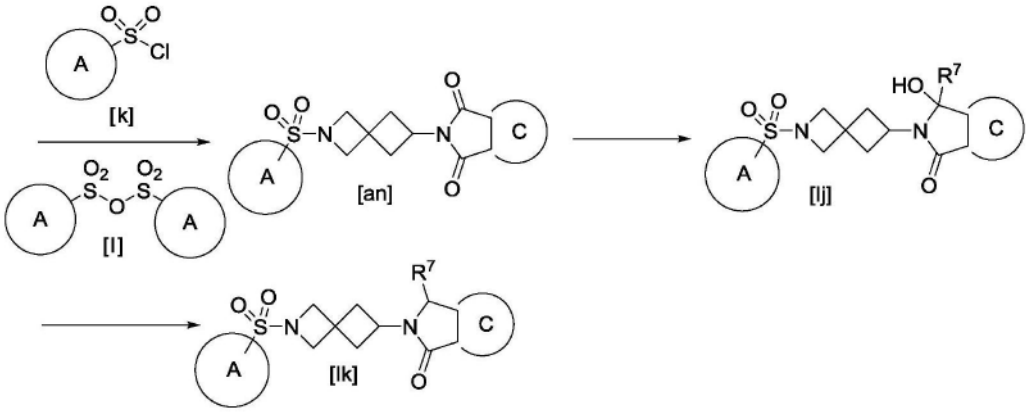
仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物等。作为还原剂，例如，可举出三乙基硅烷。作为路易斯酸，例如，可举出三氟化硼-乙醚络合物。相对于化合物[Ij]而言，还原剂的使用量可以设定为1.0～15.0当量，优选为1.2～7.0当量。相对于化合物[Ij]而言，还原剂的使用量可以设定为1.0～10.0当量，优选为1.2～5.0当量。本反应可以于-100℃～室温、优选-50℃～0℃实施。

[0585] 合成法H2

[0586] [化学式18]



[0587]



[0588] [式中，R^7表示烷基，其他符号表示与前文相同的含义。]

[0589] 本发明的目标化合物[I]之中，通式[Ij]或[Ik]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0590] 可以对通过化合物[ah]与化合物[ai]的反应得到的化合物[aj]进行脱保护，由此得到化合物[ak]或其盐。可以通过对化合物[ak]或其盐进行磺酰胺化而得到化合物[an]。可以通过对化合物[an]进行亲核加成反应而制造目标物[Ij]。进而，也可以通过与前述合成法H1同样地对目标物[Ij]进行脱水反应而制造目标物[Ik]。

[0591] 首先，化合物[ah]与化合物[ai]的反应可以通过下述方式实施：按照常规方法，在适当的溶剂中，在碱的存在下或非存在下，使用迪安-斯塔克装置等将生成的水从反应体系中除去。作为溶剂，作为溶剂，只要不妨碍本反应即可，例如，可举出四氢呋喃这样的醚类、N,N-二甲基甲酰胺这样的酰胺类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈等。作为碱，可举出三乙基胺这样的胺类等。相对于化合物[ah]而言，化合物[ai]的使用量可以设定为1.0～5.0当量，优选为1.1～1.5当量。相对于化合物[ah]而言，碱的使用量可以设定为0～5.0当量，优选为0.2～1.5当量。本反应可以于室温～180℃、优选110℃～150℃实施。

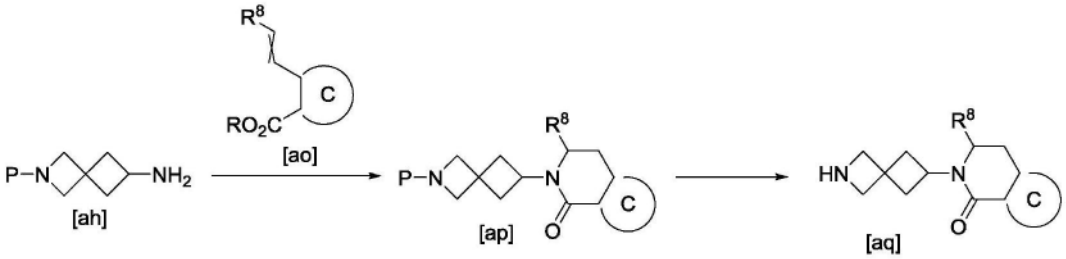
[0592] 接下来，化合物[aj]的脱保护可以与前述合成法A2的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

[0593] 化合物[ak]的磺酰胺化反应可以与前述合成法A2的从化合物[j]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

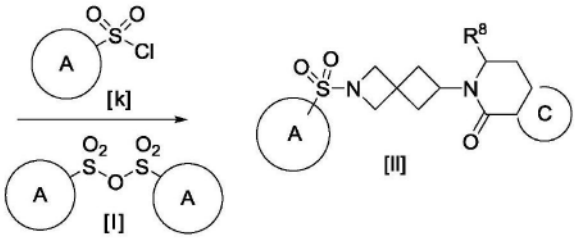
[0594] 化合物[an]的亲核加成反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在格氏试剂(有机镁卤化物)的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、甲苯这样的芳香族烃类、己烷这样的脂肪族烃类、或它们的混合物。相对于化合物[an]而言,格氏试剂的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～5.0当量。本反应可以于-78℃～室温、优选0℃～室温实施。

[0595] 合成法I

[0596] [化学式19]



[0597]



[0598] [式中,R^8表示甲基等烷基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0599] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[I1]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0600] 可以对通过化合物[ah]与化合物[ao]的反应得到的化合物[ap]进行脱保护,由此得到化合物[aq]或其盐。可以通过对化合物[aq]或其盐进行磺酰胺化而制造目标物[I1]。

[0601] 首先,化合物[ah]与化合物[ao]的反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出N-甲基吡咯烷酮这样的酰胺类、四氢呋喃这样的醚类、甲醇这样的醇类、二甲基亚砜或它们的混合物。相对于化合物[ah]而言,化合物[ao]的使用量可以设定为0.2～5.0当量,优选为0.3～2.0当量。本反应可以于室温～180℃、优选室温～130℃实施。

[0602] 接下来,化合物[ap]的脱保护可以与前述合成法A2的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

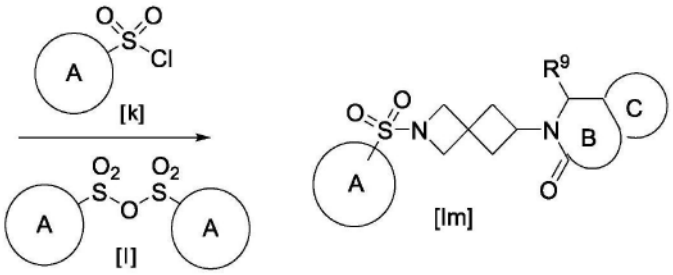
[0603] 化合物[aq]的磺酰胺化反应可以与前述合成法A2的从化合物[j]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

[0604] 合成法J

[0605] [化学式20]



[0606]



[0607] [式中,R^9表示甲基等烷基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0608] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Im]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0609] 可以通过进行化合物[ar]的脱保护而得到化合物[as]或其盐。可以通过对化合物[as]或其盐进行磺酰胺化而制造目标物[Im]。

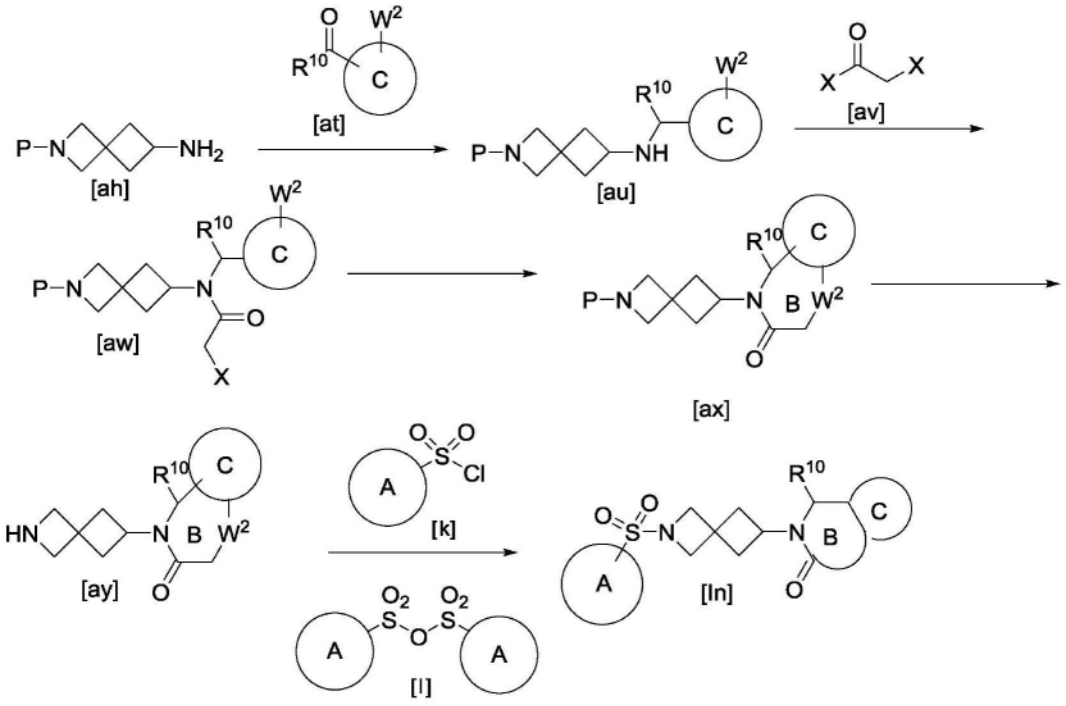
[0610] 首先,化合物[ar]的脱保护可以与前述合成法A2的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

[0611] 接下来,化合物[as]的磺酰胺化反应可以与前述合成法A2的从化合物[j]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

[0612] 合成法K

[0613] [化学式21]

[0614]



[0615] [式中,R^{10}表示甲基等烷基,W^2表示羟基或氨基等,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0616] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[In]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0617] 可以通过进行化合物[ah]与化合物[at]的还原性烷基化反应而得到化合物[au]。可以通过对化合物[au]进行酰胺化并进行环化而得到化合物[ax]。可以通过进行该化合物的脱保护并进行磺酰胺化而制造目标物[In]。

[0618] 首先,化合物[ah]与化合物[at]的还原性烷基化反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0619] 接下来,化合物[au]与化合物[av]的酰胺化反应可以与合成法A1中的化合物[c]与化合物[d]的反应同样地实施。

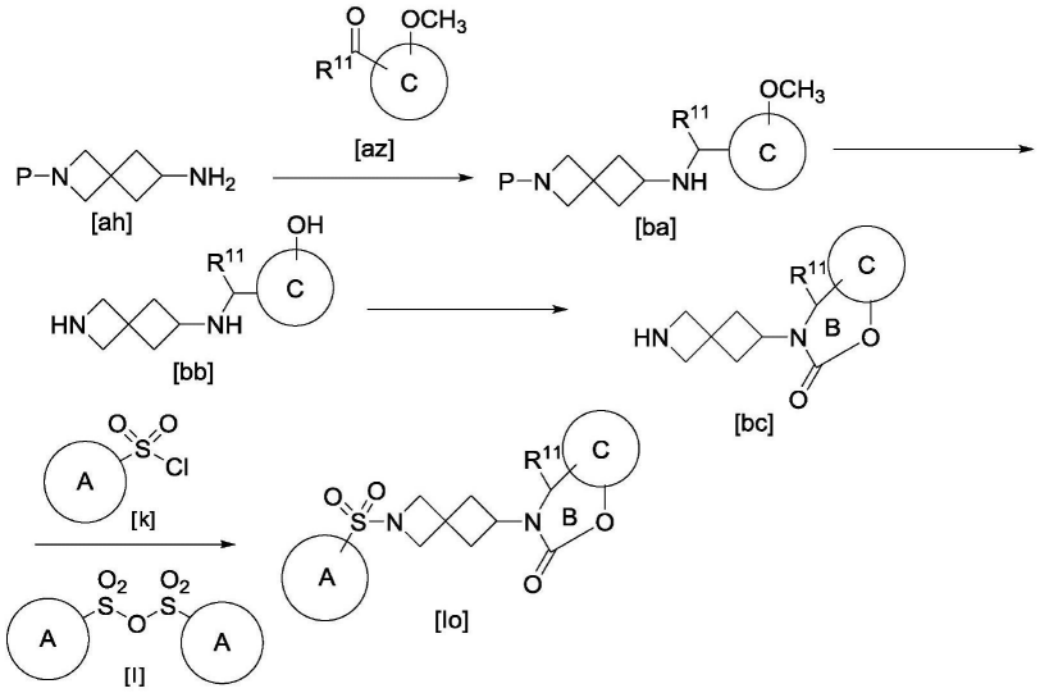
[0620] 化合物[aw]的环化反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在碱的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出四氢呋喃这样的醚类、N,N-二甲基甲酰胺这样的酰胺类、乙腈、水、或它们的混合物。作为碱,可举出氢化钠这样的碱金属氢化物类、叔丁醇钠这样的碱金属醇盐、二异丙基乙基胺这样的有机胺类、氢氧化钠、碳酸钠这样的碱金属碳酸盐类等。相对于化合物[aw]而言,碱的使用量可以设定为1.0～10.0当量,优选为1.0～3.0当量。本反应可以于-78℃～室温、优选0℃～室温实施。

[0621] 化合物[ax]的脱保护反应可以与前述合成法A2的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

[0622] 化合物[ay]的磺酰胺化反应可以与前述合成法A2的从化合物[j]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

[0623] 合成法L

[0624] [化学式22]

[0625] 

[0626] [式中,R^{11}表示甲基等烷基等,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0627] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Io]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0628] 可以通过进行化合物[ah]与化合物[az]的还原性烷基化反应而得到化合物[ba]。可以进行化合物[ba]的脱保护而得到化合物[bb],对其进行分子内环化,由此得到化合物[bc]。可以通过进行化合物[bc]的磺酰胺化而制造目标物[Io]。

[0629] 首先,化合物[ah]与化合物[az]的还原性烷基化反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

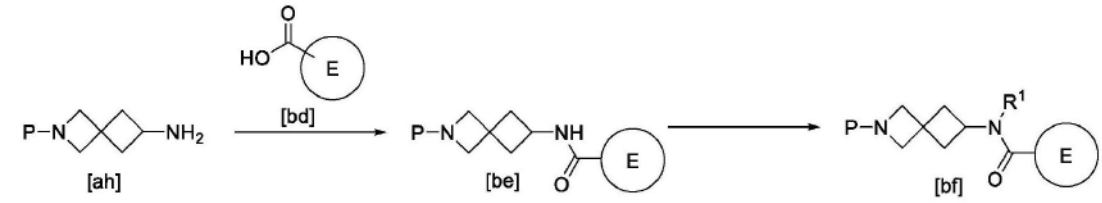
[0630] 接下来,化合物[ba]的脱保护反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中,在路易斯酸的存在下实施。作为溶剂,只要不妨碍本反应即可,例如,可举出1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃这样的醚类、氯仿这样的卤代脂肪族烃类、甲苯这样的芳香族烃类、乙腈、或它们的混合物。作为路易斯酸,可举出三溴化硼等。相对于化合物[ba]而言,路易斯酸的使用量可以设定为1.0~10.0当量,优选为1.0~2.0当量。本反应可以于-100℃~室温、优选-78℃~室温实施。

[0631] 化合物[bb]的分子内环化反应可以通过下述方式实施:按照常规方法,在适当的溶剂中(例如N,N-二甲基甲酰胺),在碱(例如二异丙基乙基胺)的存在下使羰基二咪唑反应。

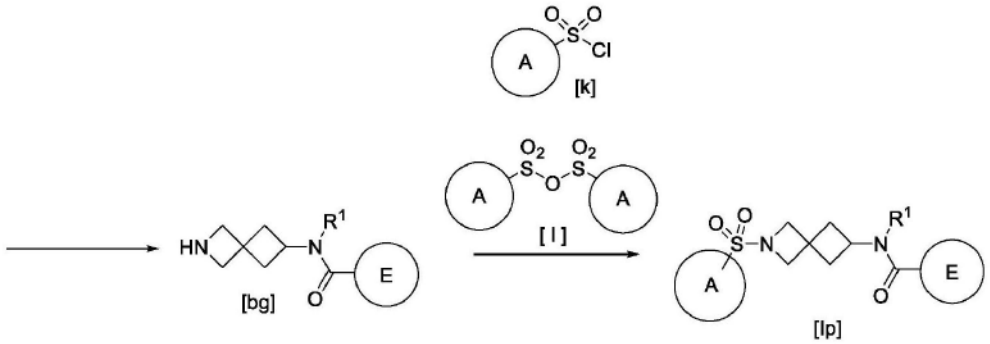
[0632] 化合物[bc]的磺酰胺化反应可以与前述合成法A2的从化合物[j]向化合物[Ia]的反应同样地实施。

[0633] 合成法M

[0634] [化学式23]



[0635]



[0636] [式中,P表示叔丁氧基羰基等保护基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0637] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ip]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0638] 可以对通过化合物[ah]与化合物[bd]的酰胺化反应得到的化合物[be]进行烷基化,得到化合物[bf]后,进行脱保护,由此得到化合物[bg]或其盐。可以通过对化合物[bg]或其盐进行磺酰胺化而制造目标物[Ip]。

[0639] 首先,化合物[ah]与化合物[bd]的酰胺化反应可以与合成法B中的化合物[n]与化合物[o]的反应同样地实施。

[0640] 接下来,化合物[be]的烷基化反应可以通过使烷基化试剂与化合物[be]反应而进行N-烷基化。例如,可以在溶剂中(例如乙腈等),在碱(例如氢化钠等)的存在下与碘甲烷、丙基碘等反应,由此进行N-烷基化。

[0641] 化合物[bf]的脱保护反应可以与合成法A2中的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

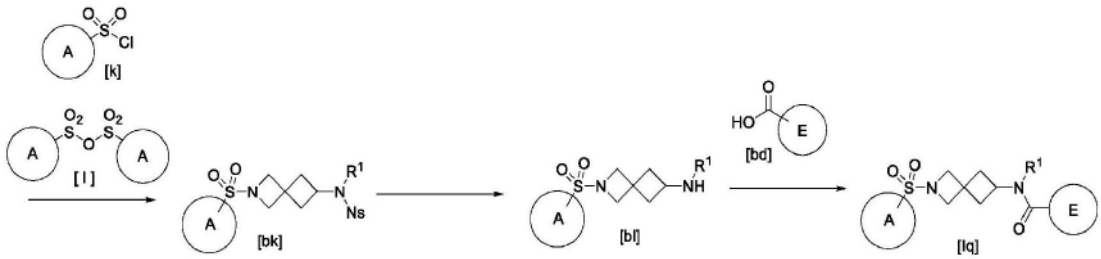
[0642] 化合物[bg]或其盐与磺酸酐或磺酰氯的反应可以与合成法A2中的化合物[j]与磺酸酐或磺酰氯的反应同样地实施。

[0643] 合成法N

[0644] [化学式24]



[0645]



[0646] [式中,Ns表示硝基苯磺酰基(nosyl group)(2-硝基苯磺酰基),其他符号表示与前文相同的含义。]

[0647] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Iq]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0648] 可以对通过化合物[ah]与NsCl(2-硝基苯磺酰氯)的反应得到的化合物[bh]进行N-烷基化,得到化合物[bi]后,进行脱保护,由此得到化合物[bj]或其盐。可以通过对化合物[bj]或其盐进行磺酰胺化而得到化合物[bk]。可以通过对化合物[bk]进行脱保护(脱硝基苯磺酰化)而得到化合物[bl]或其盐。可以通过使化合物[bl]或其盐与化合物[bd]进行酰胺化反应而制造目标物[Iq]。

[0649] 首先,化合物[ah]与NsCl的反应可以按照常规方法,在适当的溶剂中(例如二氯甲烷等),在碱(例如三乙基胺)的存在下进行。

[0650] 接下来,化合物[bh]的N-烷基化反应可以与合成法M中的从化合物[be]向化合物[bf]的反应同样地实施。

[0651] 化合物[bi]的脱保护反应可以与合成法A2中的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

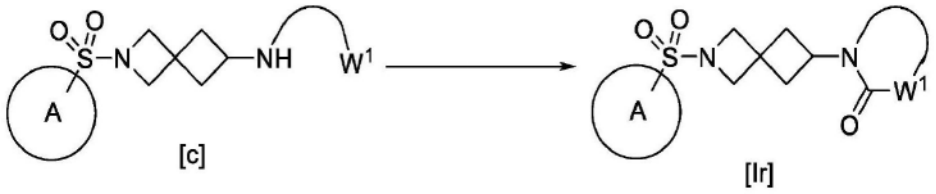
[0652] 化合物[bj]或其盐与磺酸酐或磺酰氯的反应可以与合成法A2中的化合物[j]与磺酸酐或磺酰氯的反应同样地实施。

[0653] 化合物[bk]的脱保护(脱硝基苯磺酰化)反应可以通过下述方式实施:按照常规方法,在适当的溶剂中(例如N,N-二甲基甲酰胺),在碱(例如氢氧化锂)的存在下使硫醇化合物(例如巯基乙酸)反应。

[0654] 化合物[bl]或其盐的酰胺化反应可以与合成法B中的从化合物[n]向化合物[o]的反应同样地实施。

[0655] 合成法O

[0656] [化学式25]

[0657] 

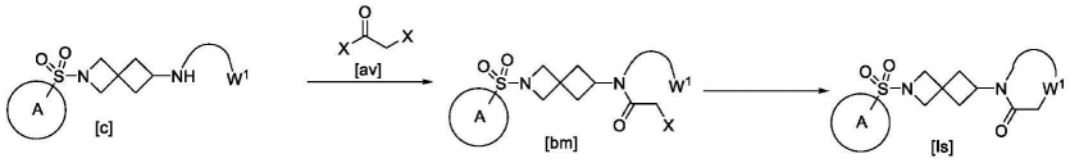
[0658] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0659] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Ir]所示的化合物可以通过化合物[c]的分子内环化反应而制造。

[0660] 化合物[c]的分子内环化反应可以通过下述方式实施:按照常规方法,在适当的溶剂中(例如N,N-二甲基甲酰胺),在碱(例如二异丙基乙基胺)的存在下使羰基二咪唑反应。

[0661] 合成法P

[0662] [化学式26]

[0663] 

[0664] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

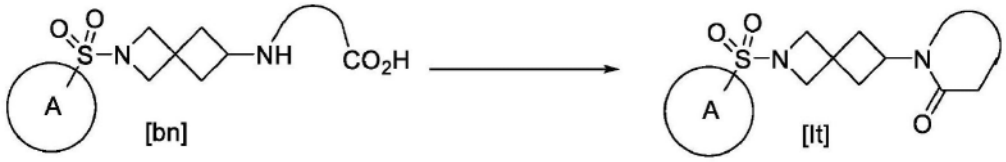
[0665] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Is]所示的化合物例如可以通过对将化合物[c]酰胺化而得到的化合物[bm]进行环化从而制造。

[0666] 首先,化合物[c]与化合物[av]的酰胺化反应可以与合成法K中的化合物[au]与化合物[av]的反应同样地实施。作为溶剂,除了与上文相同的溶剂之外,还可以使用氯仿、二氯甲烷这样的卤代脂肪族烃类、或它们的混合物等。

[0667] 化合物[bm]的环化反应可以与合成法K中的化合物[aw]的环化反应同样地实施。

[0668] 合成法Q

[0669] [化学式27]

[0670] 

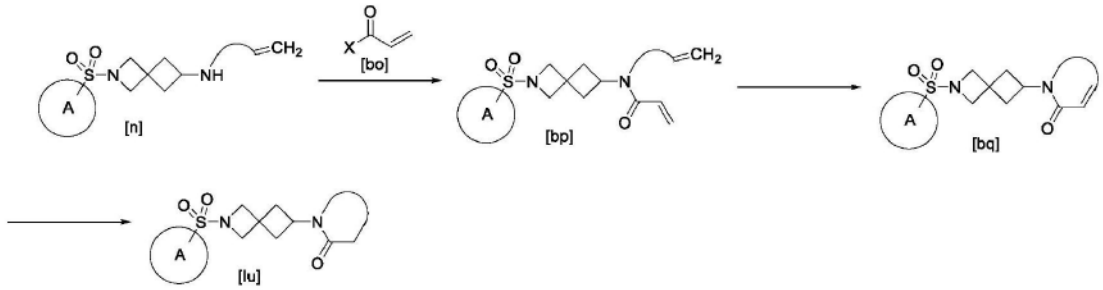
[0671] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0672] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[It]所示的化合物可以通过化合物[bn]的分子内缩合反应而制造。

[0673] 化合物[bn]的分子内缩合反应可以与合成法C中的化合物[s]的分子内缩合反应同样地实施。

[0674] 合成法R

[0675] [化学式28]

[0676] 

[0677] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0678] 本发明的目标化合物[I]之中,通式[Iu]所示的化合物例如可以如下所述地制造。

[0679] 可以通过将化合物[n]酰胺化而得到的化合物[bp]的闭环易位反应得到化合物[bq]。可以通过对所得到的化合物[bq]进行还原而制造目标物[Iu]。

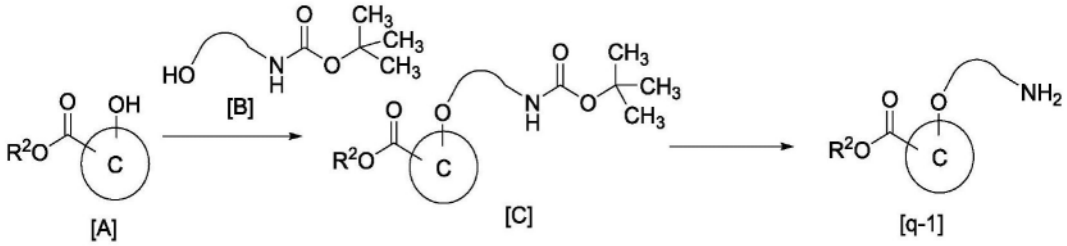
[0680] 首先,化合物[n]与化合物[bo]的酰胺化反应可以与合成法K中的化合物[au]与化合物[av]的反应同样地实施。作为溶剂,除了与上文相同的溶剂之外,还可以使用氯仿、二氯甲烷这样的卤代脂肪族烃类、或它们的混合物等。

[0681] 化合物[bp]的闭环易位反应可以与合成法B中的化合物[p]的闭环易位反应同样地实施。

[0682] 化合物[bq]的还原反应可以与合成法B中的针对化合物[Ib]的还原反应同样地实施。

[0683] 中间体的合成方法a

[0684] [化学式29]

[0685] 

[0686] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0687] 关于合成法C中通式[q]所示的化合物中的通式[q-1]所示的化合物,可以通过利用化合物[A]与化合物[B]的光延反应得到的化合物[C]的脱保护而制造。

[0688] 化合物[A]与化合物[B]的光延反应可以在偶氮二羧酸衍生物及膦衍生物的存在下实施。溶剂只要不对本反应造成影响即可,例如,可举出四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等醚类、甲苯等芳香族烃类、乙腈等腈类、或它们的混合物等。

[0689] 作为偶氮二羧酸衍生物,例如,可举出偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯等偶氮二羧酸二烷基酯;N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺等偶氮二甲酰胺。

[0690] 作为膦衍生物,例如,可举出三苯基膦等三芳基膦、三丁基膦等三烷基膦。

[0691] 相对于化合物[A]而言,化合物[B]的使用量可以设定为1.0~15.0当量,优选为2.0~3.0当量。

[0692] 相对于化合物[A]而言,偶氮二羧酸衍生物的使用量可以设定为1.0~15.0当量,优选为2.0~3.0当量。

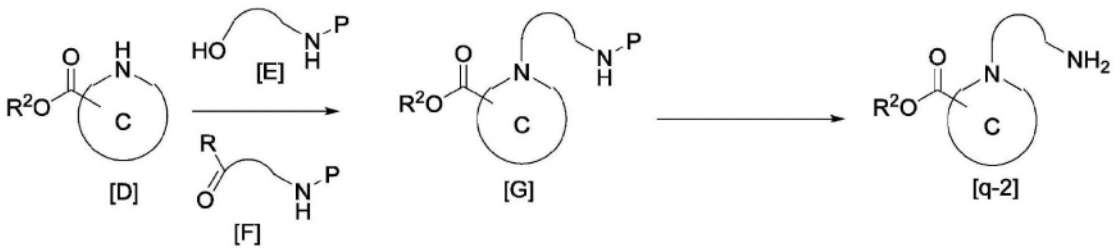
[0693] 相对于化合物[A]而言,膦衍生物的使用量可以设定为1.0~15.0当量,优选为2.0

～3.0当量。本反应可以于0℃～100℃、优选室温实施。

[0694] 关于化合物[C]的脱保护,可以与前述合成法A2的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

[0695] 中间体的合成方法b

[0696] [化学式30]

[0697] 

[0698] [式中,符号表示与前文相同的含义。]

[0699] 关于合成法C中通式[q]所示的化合物中的通式[q-2]所示的化合物,可以通过利用化合物[D]与化合物[E]的光延反应或与化合物[F]的还原性氨基化反应得到的化合物[F]的脱保护而制造。

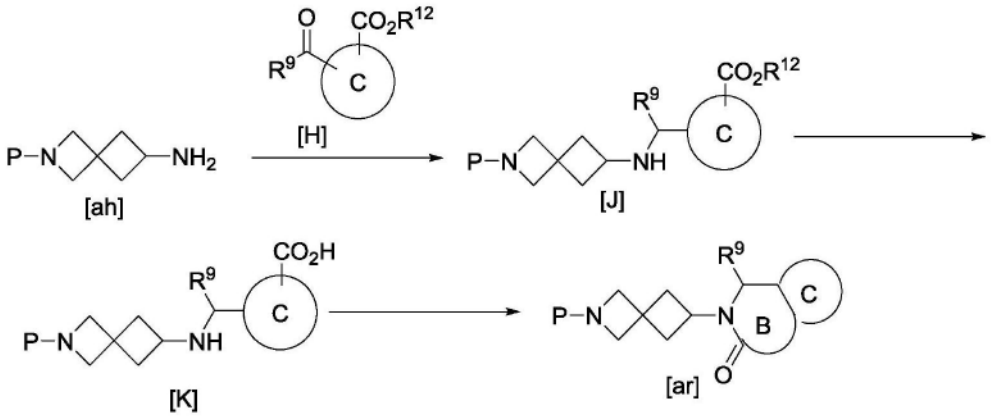
[0700] 化合物[D]与化合物[E]的光延反应可以与中间体的合成方法a中的化合物[A]与化合物[B]的反应同样地实施。

[0701] 关于化合物[D]与化合物[F]的还原性氨基化反应,可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0702] 关于化合物[F]的脱保护,可以与合成法A2中的从化合物[i]向化合物[j]的反应同样地实施。

[0703] 中间体的合成方法c

[0704] [化学式31]

[0705] 

[0706] [式中,R^{12}表示甲基等保护基,其他符号表示与前文相同的含义。]

[0707] 关于合成法J中通式[ar]所示的化合物,可以对利用化合物[ah]与化合物[H]的还原性烷基化反应得到的化合物[J]进行脱保护,使所得到的化合物[K]进行环化反应从而制造。

[0708] 化合物[ah]与化合物[H]的还原性烷基化反应可以与合成法A1中的化合物[a]与化合物[b]的反应同样地实施。

[0709] 化合物[J]的脱保护反应可以与合成法C中的从化合物[r]向化合物[s]的反应同

样地实施。

[0710] 化合物[K]的环化反应可以与合成法C中的从化合物[s]向化合物[Ie]的反应同样地实施。

[0711] 上述方法中的原料化合物可以与已知方法及/或后述实施例中记载的方法同样地制造。

[0712] 需要说明的是,保护基向官能团中的导入及官能团保护基的除去可以参照已知的方法(有机合成中的保护基(PROTECTIVE GRO UPS in ORGANIC SYNTHESIS)(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts著)等)实施。

[0713] 另外,由上述方法制造的本发明的化合物及中间体化合物可以进一步通过后述实施例中记载的方法及/或已知方法或者它们的组合而结构转化成其他的目标化合物或中间体。具体而言,可举出以下的方法。

[0714] (1)从卤素原子向烷基的转化

[0715] 可以针对具有卤素原子的化合物,使其与例如烷基硼酸衍生物、有机锌反应剂偶联,由此转化成对应的烷基。

[0716] (2)从卤素原子向酰基的转化

[0717] 可以针对具有卤素原子的化合物,与一般合成法H1中的从化合物[af]向化合物[ag]的反应同样地实施后,进行酸处理,由此转化成对应的酰基。

[0718] (3)从卤素原子向氨基的转化

[0719] 可以针对具有卤素原子的化合物,使用例如胺衍生物和钯催化剂及配位体进行偶联,由此转化成对应的氨基。

[0720] (4)从卤素原子向烷氧基、氨基的转化

[0721] 可以针对在芳基上具有卤素原子的化合物,使其与具有亲核性的化合物、例如甲醇钠、胺类反应,由此转化成对应的烷氧基、氨基。

[0722] (5)从羰基向二卤代烷基的转化

[0723] 可以使羰基与例如卤化剂反应,由此转化成对应的二卤代烷基。例如可以在溶剂中(例如二氯甲烷及乙醇等)使具有羰基的对应的起始化合物与卤化剂(例如双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫等氟化剂)反应,由此制造具有对应的二卤代烷基的化合物。

[0724] (6)从羟基向烷氧基的转化

[0725] 可以使烷基化试剂与羟基反应,由此转化成对应的烷氧基。例如可以在溶剂中(例如二氯甲烷等),在碱(例如氢化钠等)的存在下,使具有羟基的对应的起始化合物与烷基化试剂(例如碘甲烷等甲基化试剂)反应,由此制造具有对应的烷氧基的化合物。

[0726] (7)N-烷基化

[0727] 可以通过使含氮化合物与烷基化试剂反应而进行N-烷基化。例如,可以在溶剂中(例如乙腈等),在碱(例如碳酸钾等)的存在下与碘甲烷反应,由此进行N-烷基化。

[0728] 或者,可以在溶剂中(例如二氯甲烷等),在碱(例如N,N-二异丙基乙基胺等)的存在下,在还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠等)的存在下,使含氮化合物与醛(例如甲醛)反应,由此进行N-烷基化。

[0729] (8)N-酰基化

[0730] 可以通过使含氮化合物与酰化剂反应而进行N-酰基化。例如,可以在溶剂中(例如

氯仿),在碱(例如N,N-二异丙基乙基胺)的存在下与酰化剂(例如乙酰氯)反应,由此进行N-酰基化。

[0731] (9)芳香族衍生物的卤化

[0732] 可以通过使具有芳香环的化合物与卤化剂反应而进行卤化。例如,可以在溶剂中(例如乙腈)与卤化剂(例如N-溴代琥珀酰亚胺)反应,由此进行卤化。

[0733] (10)从卤素原子向腈基的转化

[0734] 可以针对具有卤素原子的化合物,在钯催化剂下使其与氰化锌反应,由此转化成腈基。例如,可以在溶剂中(例如N,N-二甲基甲酰胺),在钯催化剂(例如,四(三苯基膦)钯)的存在下与氰化锌反应,由此转化成腈基。

[0735] (11)从溴向碘的转化

[0736] 针对芳基溴化合物,可以通过使用碘化铜而转化成碘。例如,可以在溶剂中(例如1,4-二氧杂环己烷),在配体(例如反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-胺)的存在下与碘化铜、碘化钠反应,由此转化成碘。

[0737] (12)从碘向三氟甲基的转化

[0738] 可以通过使芳基碘化合物与三氟甲基化试剂反应而转化成三氟甲基。例如,可以在溶剂中(例如N,N-二甲基甲酰胺),在碘化铜存在下与三氟甲基化试剂(例如二氟(氟磺酰基)乙酸甲酯)反应,由此转化成对应的三氟甲基。

[0739] (13)基于C-H活化的二氟甲基化

[0740] 可以通过使具有能进行C-H活化的芳香族的化合物与二氟甲基化试剂反应而制造二氟甲基体。例如,可以在溶剂中(例如二甲基亚砜),在叔丁基过氧化氢存在下与二氟甲基化试剂(例如,二氟甲烷亚磺酸)反应,由此转化成对应的二氟甲基。

[0741] 本说明书中,THF是指四氢呋喃,DMF是指二甲基甲酰胺。HATU是指o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐。

[0742] 如上述那样制造的本发明的化合物或其原料化合物可以在其游离形态的状态下或以其盐的形式分离并纯化。盐可以通过实施通常采用的成盐处理而制造。分离纯化可以应用萃取、浓缩、结晶化、过滤、重结晶、各种色谱等通常的化学操作来实施。

[0743] 在本发明的化合物或其药理学上可容许的盐以基于手性碳的光学异构体的形式存在的情况下,可以利用通常的光学拆分手段(例如,分步结晶法、使用手性柱的拆分法)而分离成各个光学异构体。另外,也可以使用光学纯的起始物质来合成光学异构体。此外,也可以利用手性辅助基团、手性催化剂,立体选择性地进行各反应,由此合成光学异构体。

[0744] 作为本发明的化合物或其药理学上可容许的盐,虽然并不限于以下例子,但可举出以下的化合物等。

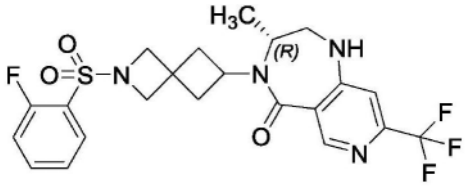
[0745] 实施例

[0746] 1.实施例化合物的制备

[0747] 实施例1

[0748] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[0749] [化学式32]

[0750] 

[0751] (1)向4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸200mg的二氯甲烷4.4mL混合物中加入草酰氯0.113mL、N,N-二甲基甲酰胺0.0068mL。将反应混合物于室温搅拌30分钟后,向反应混合物中加入草酰氯0.075mL。将反应混合物于室温搅拌15分钟后,进行减压浓缩,由此得到4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯(carbonyl chloride)的粗产物。

[0752] (2)向上述(1)中得到的4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯的粗产物、乙腈2.1mL混合物中加入N-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯200mg、乙腈2.1mL混合物后,加入三乙基胺0.18mL。将反应混合物于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和食盐水和氯仿并搅拌后,分离有机层,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~10/90)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色粉末的形态得到N-[(2R)-2-[[4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯178mg。

[0753] (3)向上述(2)中得到的N-[(2R)-2-[[4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯178mg、N,N-二甲基甲酰胺1.3mL的混合物中加入氢化钠(60%)16.0mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入氢化钠(60%)8.5mg。将反应混合物于室温搅拌30分钟后,加入饱和氯化铵水溶液。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取。分离有机层,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色粉末的形态得到标题化合物107.6mg(收率为81%)。

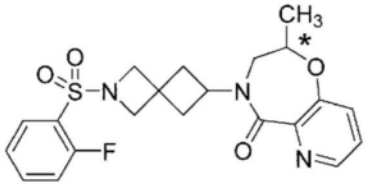
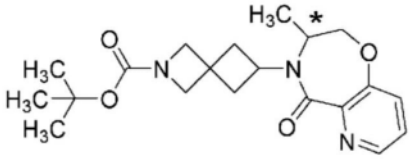
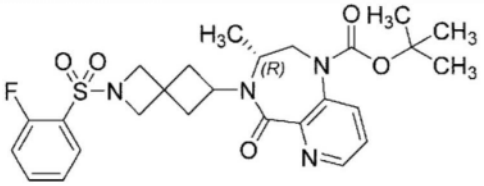
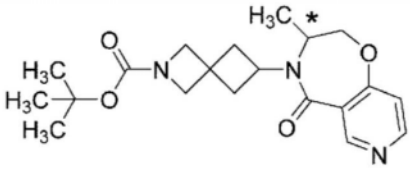
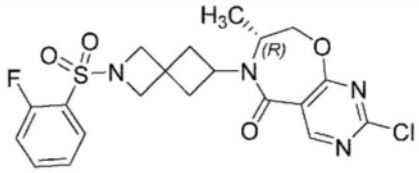
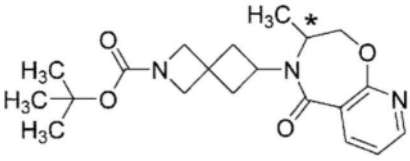
[0754] MS(ESI)m/z:499$[M+H]^+$

[0755] 实施例2~7:

[0756] 将对应的原料化合物与实施例1同样地实施处理,得到下述表1中记载的化合物。其中,图中的*表示消旋碳。在以下的表中也同样。

[0757] [表1]

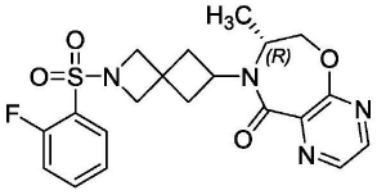
[0758]

实施例	结构式	物性值等
2	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
3	 外消旋体	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
4		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
5	 外消旋体	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
6		MS(ESI) m/z;467/469 [M+H]+
7	 外消旋体	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+

[0759] 实施例8

[0760] (7R)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-9-酮的制造

[0761] [化学式33]

[0762] 

[0763] (1)向3-氯吡嗪-2-甲酸432mg的二氯甲烷7mL混合物中加入草酰氯0.280mL、N,N-二甲基甲酰胺0.020mL。将反应混合物于室温搅拌1小时后,进行减压浓缩,由此得到3-氯吡嗪-2-甲酰氯的粗产物。

[0764] (2)向(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇307mg、三乙基胺0.65mL、乙腈5.0mL的混合物中,在冰冷却条件下加入上述(1)中得到的3-氯吡嗪-2-甲酰氯的全部量、乙腈3.0mL混合物。将反应混合物于室温搅拌3.5小时。向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液8.0mL。将反应混合物于室温搅拌70分钟。向反应混合物中加入饱和食盐水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此以黄褐色粉末的形态得到3-氯-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲酰胺的粗产物425mg。

[0765] (3)向上述(2)中得到的3-氯-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲酰胺的粗产物425mg、N,N-二甲基甲酰胺5.0mL的混合物中,在冰冷却条件下加入氢化钠(60%)35.3mg,在冰冷却条件下搅拌40分钟。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液后,加入饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水,利用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=30/70~0/100)对所得到的残余物进行纯化。在收集级分并进行浓缩时,析出了固体,因此加入己烷,进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物258mg(2个工序的收率为64%)。

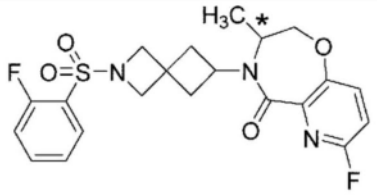
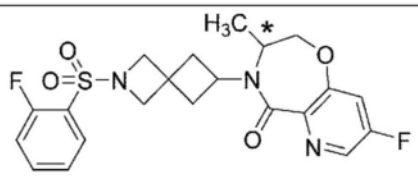
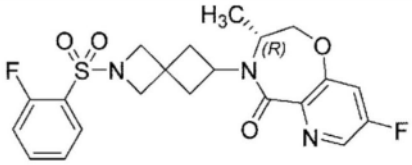
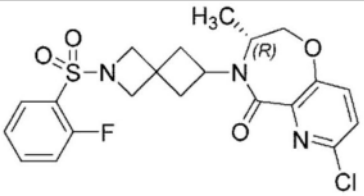
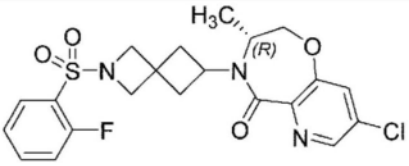
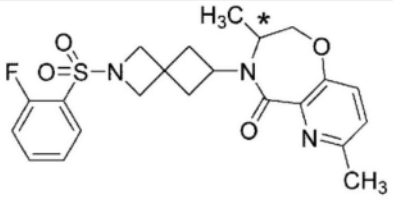
[0766] MS(ESI)m/z:433$[M+H]^+$

[0767] 实施例9~39:

[0768] 将对应的原料化合物与实施例8同样地实施处理,得到下述表2中记载的化合物。

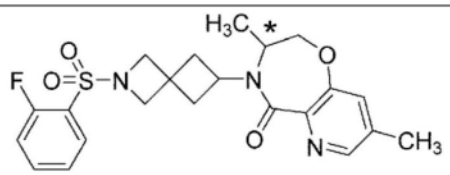
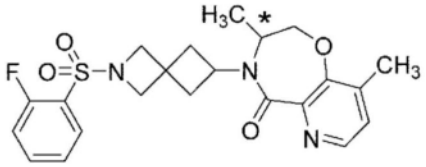
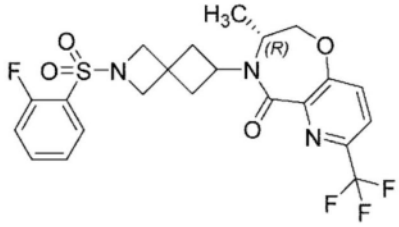
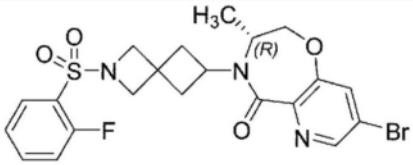
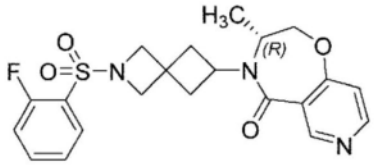
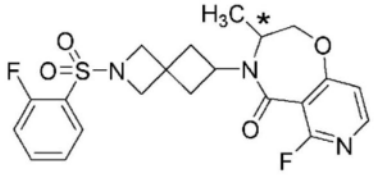
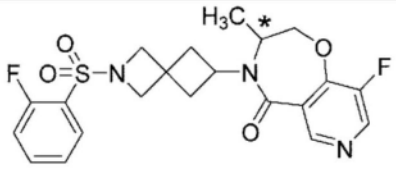
[0769] [表2-1]

[0770]

实施例	结构式	物性值等
9	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
10	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
11		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
12		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
13		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
14	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

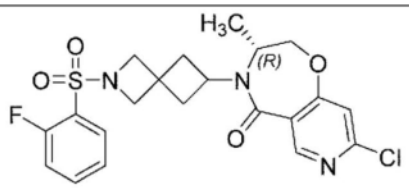
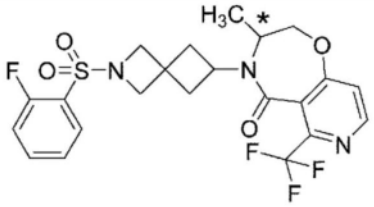
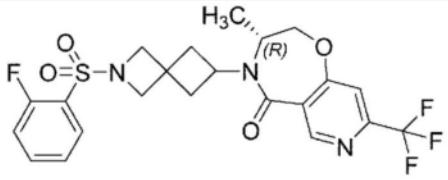
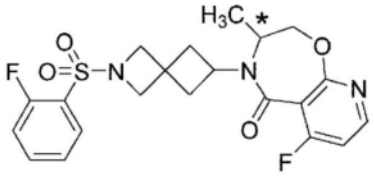
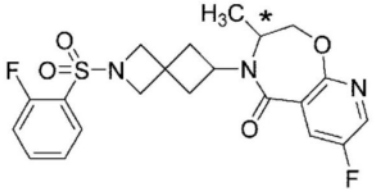
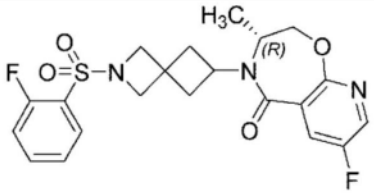
[0771] [表2-2]

[0772]

15	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
16	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
17		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
18		MS(ESI) m/z;510/512 [M+H]+
19		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
20	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
21	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+

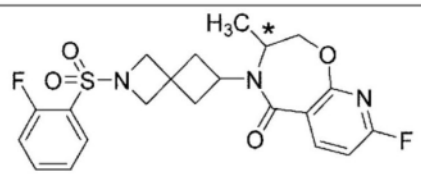
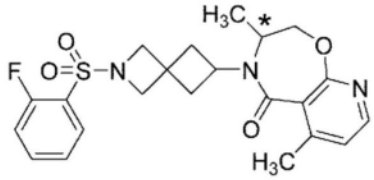
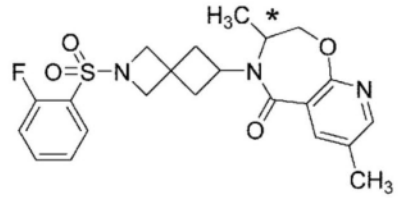
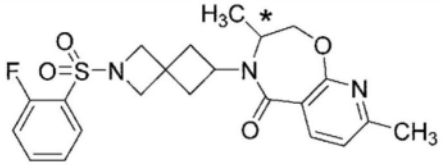
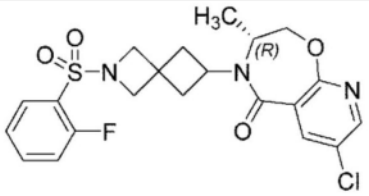
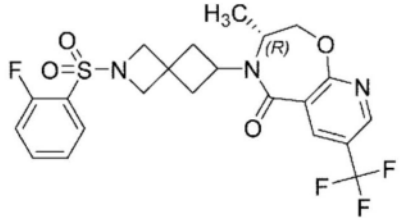
[0773] [表2-3]

[0774]

22		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
23	 外消旋体	MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
24		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
25	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
26	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
27		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+

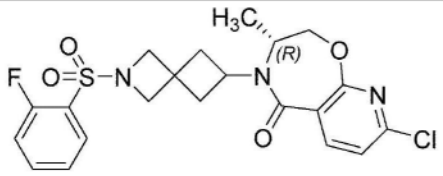
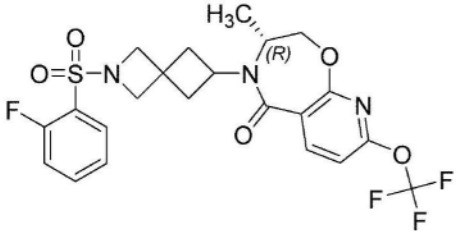
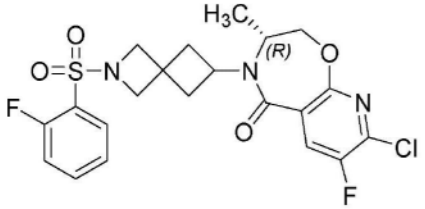
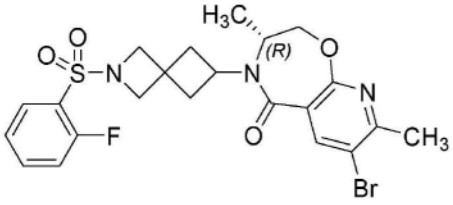
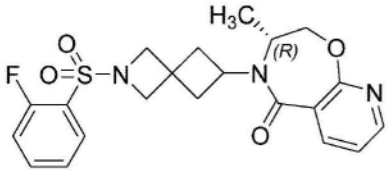
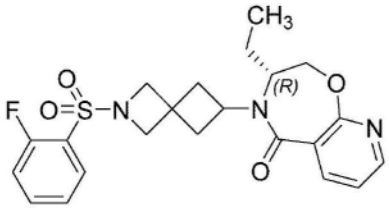
[0775] [表2-4]

[0776]

28	 外消旋体	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
29	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
30	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
31	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
32		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
33		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

[0777] [表2-5]

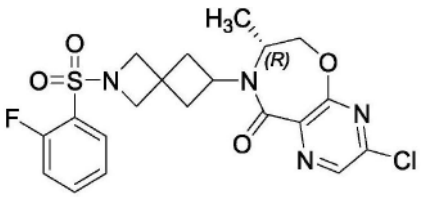
[0778]

34		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
35		MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
36		MS(ESI) m/z;484/486 [M+H]+
37		MS(ESI) m/z;524/526 [M+H]+
38		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
39		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

[0779] 实施例40

[0780] (7R)-3-氯-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-9-酮的制造

[0781] [化学式34]

[0782] 

[0783] (1)向3,5-二氯吡嗪-2-甲酸916mg的二氯甲烷16mL混合物中加入草酰氯0.530mL、N,N-二甲基甲酰胺0.020mL。将反应混合物于室温搅拌1小时后,进行减压浓缩,由此得到3,

5-二氯吡嗪-2-甲酰氯的粗产物。

[0784] (2)向(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇525mg、三乙基胺1.20mL、乙腈15.0mL的混合物中,在冰冷却条件下加入上述(1)中得到的3,5-二氯吡嗪-2-甲酰氯粗产物、乙腈5.0mL混合物。将反应混合物于室温搅拌50分钟。向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液13.0mL。将反应混合物于室温搅拌1小时后,加入饱和食盐水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=25/75~0/100)对所得到的残余物进行纯化。收集级分并进行减压浓缩后,利用二异丙基醚:己烷=2:3的混合溶剂25mL对所得到的残余物进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物544mg(收率为73%)。

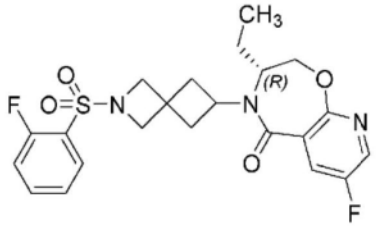
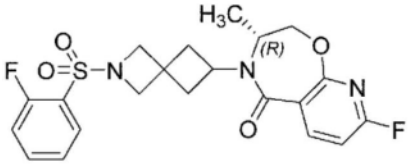
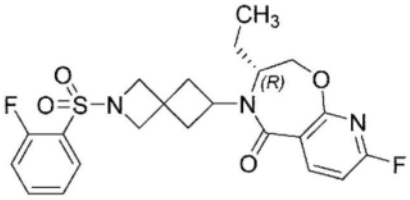
[0785] MS(ESI)m/z:467/469$[M+H]^+$

[0786] 实施例41~43:

[0787] 将对应的原料化合物与实施例40同样地实施处理,得到下述表3中记载的化合物。

[0788] [表3]

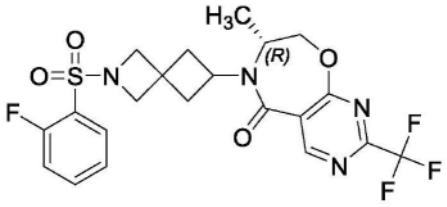
[0789]

实施例	结构式	物性值等
41		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+
42		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
43		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+

[0790] 实施例44

[0791] (7R)-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-(三氟甲基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0792] [化学式35]

[0793] 

[0794] (1)向4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸526mg的二氯甲烷8.0mL混合物中加入草酰氯0.300mL、N,N-二甲基甲酰胺0.006mL。将反应混合物于室温搅拌3.5小时后,进行减压浓缩,由此得到4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰氯的粗产物。

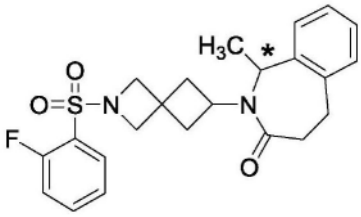
[0795] (2)向(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇770mg、三乙基胺1.20mL、四氢呋喃6.0mL的混合物中,在冰冷却条件下加入上述(1)中得到的4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰氯的粗产物、四氢呋喃4.0mL混合物。将反应混合物于室温搅拌2.5小时后,加入柠檬酸水溶液,利用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~20/80)对所得到的残余物进行纯化后,再次实施硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~25/75),由此以无色粉末的形态得到标题化合物57.8mg(收率为4.9%)。

[0796] MS(ESI)m/z:501$[M+H]^+$

[0797] 实施例45

[0798] 2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-甲基-4,5-二氢-1H-2-苯并氮杂䓬-3-酮的制造

[0799] [化学式36]

[0800] 

[0801] 外消旋体

[0802] 向6-(1-甲基-3-氧代-4,5-二氢-1H-2-苯并氮杂䓬-2-基)-2-氮杂螺[3,3]庚烷-2-氨基甲酸叔丁酯28.2mg、二氯甲烷1mL的混合物中加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.018mL。将反应混合物于室温搅拌30分钟后,进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入二氯甲烷1mL、2-氟苯磺酰氯23mg、三乙基胺0.050mL。将反应混合物于室温搅拌2小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿萃取2次。合并有机层,利用硫酸钠进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~0/100)对所得到的残余物进行纯化,以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物258mg(2个工序的收率为37%)。

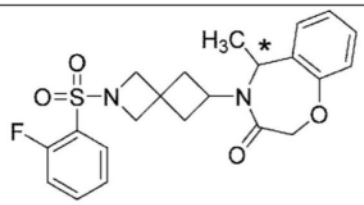
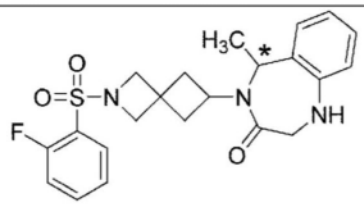
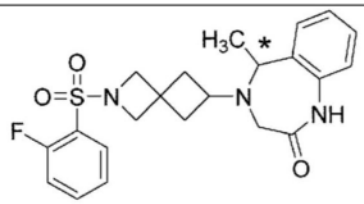
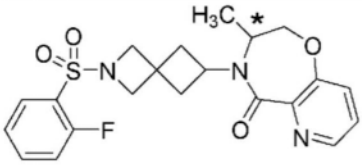
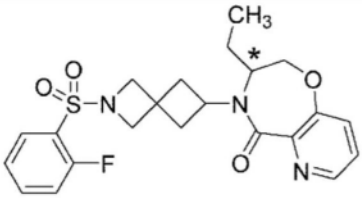
[0803] MS(ESI)m/z:429$[M+H]^+$

[0804] 实施例46~69:

[0805] 将对应的原料化合物与实施例45同样地实施处理,得到下述表4中记载的化合物。

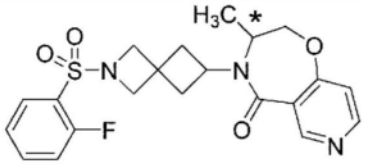
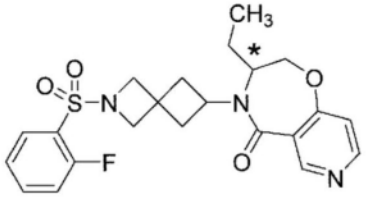
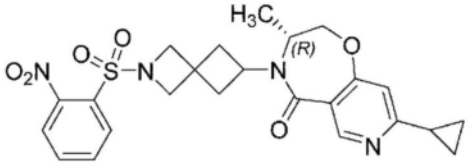
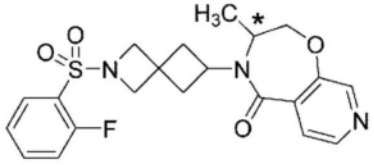
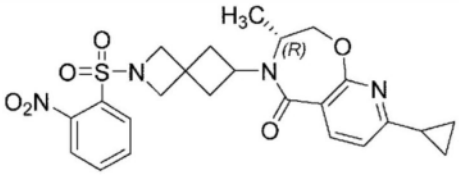
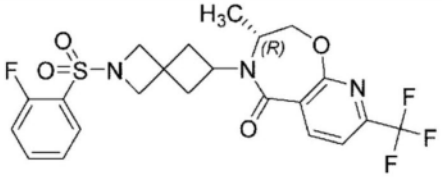
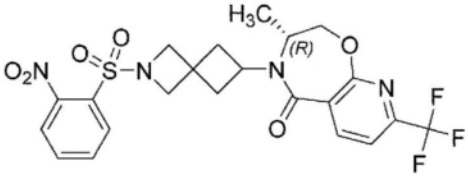
[0806] [表4-1]

[0807]

实施例	结构式	物性值等
46	 外消旋体	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
47	 外消旋体	MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
48	 外消旋体	MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
49	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
50	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

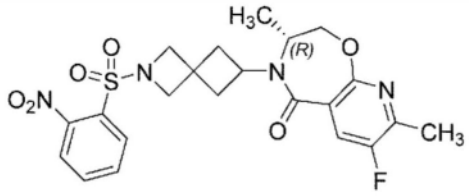
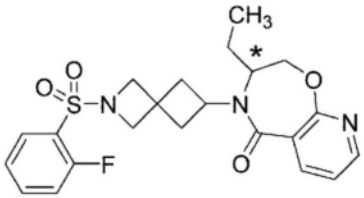
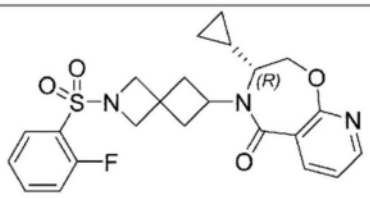
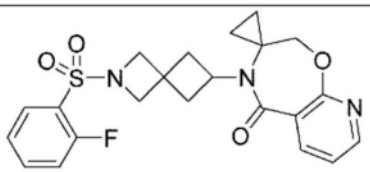
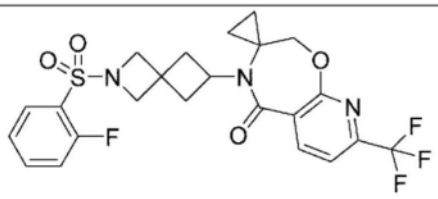
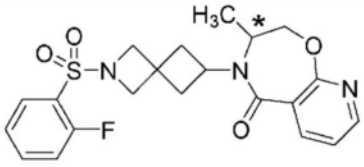
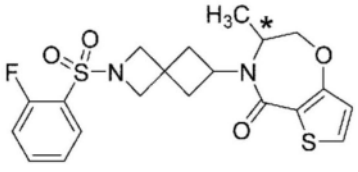
[0808] [表4-2]

[0809]

51	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
52	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
53		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
54	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
55		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
56		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
57		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+

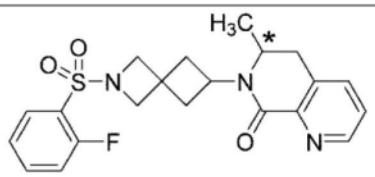
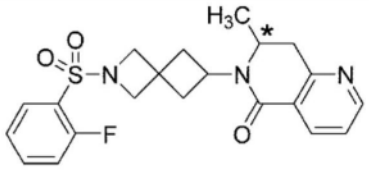
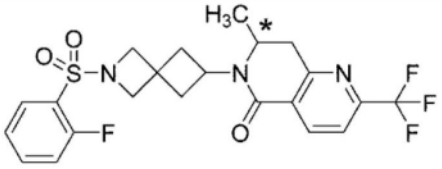
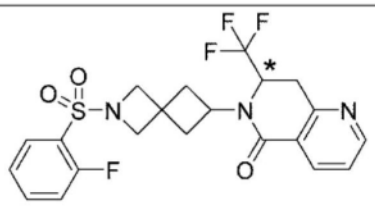
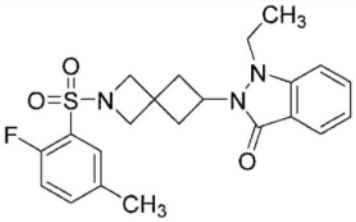
[0810] [表4-3]

[0811]

58		MS(ESI) m/z;491 [M+H]+
59	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
60		MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
61		MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
62		MS(ESI) m/z;512 [M+H]+
63	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
64	 外消旋体	MS(ESI) m/z;437 [M+H]+

[0812] [表4-4]

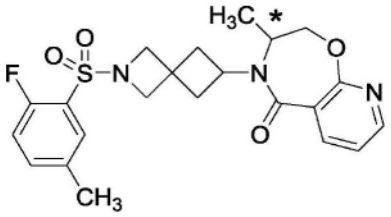
[0813]

65	 外消旋体	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
66	 外消旋体	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
67	 外消旋体	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+
68		MS(ESI) m/z;470 [M+H]+
69		MS(ESI) m/z;430 [M+H]+

[0814] 实施例70

[0815] 4-[2-(2-氟-5-甲基-苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0816] [化学式37]

[0817] 

[0818] 外消旋体

[0819] 将4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮24mg、2-氟-5-甲基-苯磺酰氯17.7mg、N,N-二异丙基乙基胺0.0638mL、氯仿1mL混合物于室温搅拌一整夜。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取,对有机层进行浓缩。向所得到的残余物中加入二甲基亚砜、甲醇,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=

30/70～0/100)进行纯化,由此得到标题化合物26.9mg(收率为69％)。

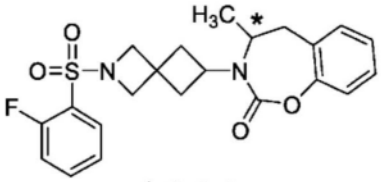
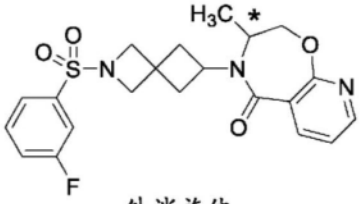
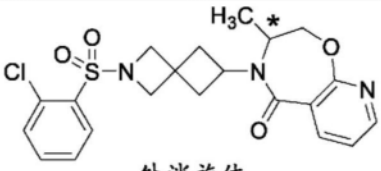
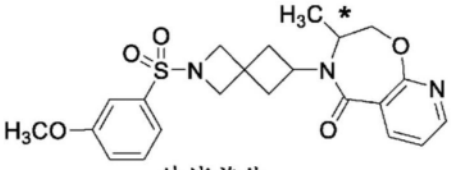
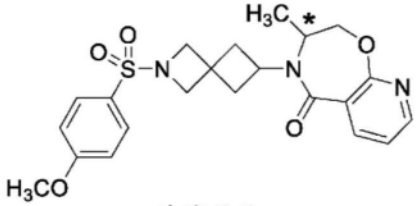
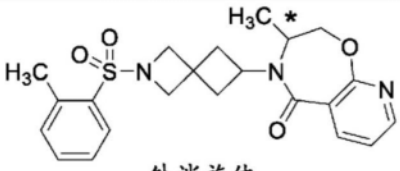
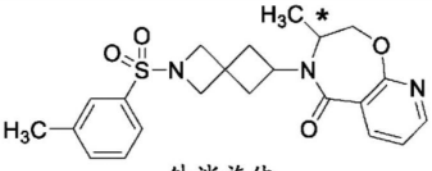
[0820] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

[0821] 实施例71～81:

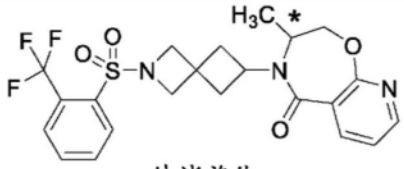
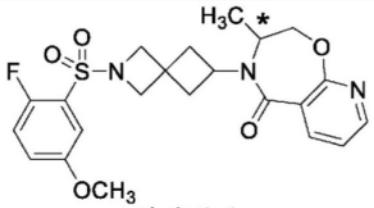
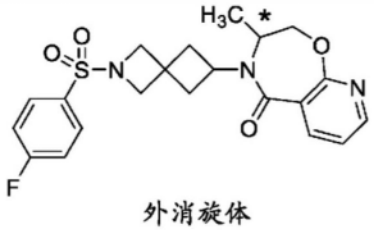
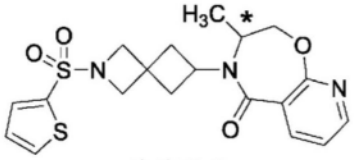
[0822] 将对应的原料化合物与实施例70同样地实施处理,得到下述表5中记载的化合物。

[0823] [表5]

[0824]

实施例	结构式	物性值等
7 1	 外消旋体	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
7 2	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
7 3	 外消旋体	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
7 4	 外消旋体	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
7 5	 外消旋体	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
7 6	 外消旋体	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
7 7	 外消旋体	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+

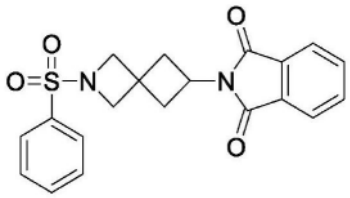
[0825]

78	 外消旋体	MS(ESI) m/z;482 [M+H]+
79	 外消旋体	MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
80	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
81	 外消旋体	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+

[0826] 实施例82

[0827] 2-[2-(苯磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]异吲哚啉-1,3-二酮的制造

[0828] [化学式38]

[0829] 

[0830] 在100mL茄形瓶中称取6-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯670mg,加入二氯甲烷6.0mL。接着加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯672mg,于室温下搅拌30分钟。在减压下对反应液进行浓缩,由此以无色固体的形态得到2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟甲磺酸盐的粗产物917mg。称取所得到的粗产物917mg至100mL茄形瓶中,加入二氯甲烷7.0mL及三乙基胺980μL。接着加入苯磺酸酐871mg,于室温下搅拌20分钟。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~65/35)对所得到的淡黄色油状物0.86g进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物649mg(2个工序的收率为87%)。

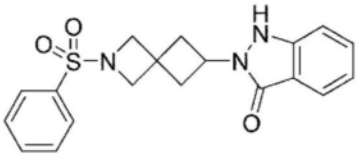
[0831] MS(ESI)m/z:383$[M+H]^+$

[0832] 实施例83:

[0833] 将对应的原料化合物与实施例82同样地实施处理,得到下述表6中记载的化合物。

[0834] [表6]

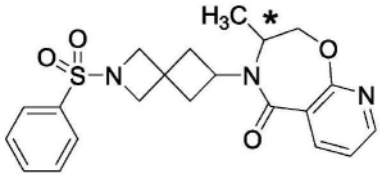
[0835]

实施例	结构式	物性值等
83		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+

[0836] 实施例84

[0837] 4-[2-(苯磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0838] [化学式39]

[0839] 

[0840] 外消旋体

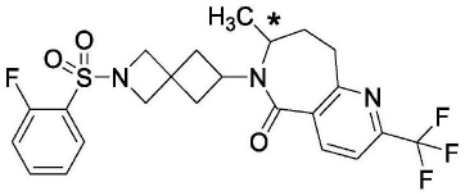
[0841] 将4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮25mg、苯磺酸酐32.7mg、氯仿1mL混合物于室温搅拌一整夜。对反应混合物进行浓缩后,加入甲醇,利用反相HPL C(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化,由此得到标题化合物24.3mg(收率为64%)。

[0842] MS(ESI)m/z:414[M+H]$^+$

[0843] 实施例85

[0844] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-(三氟甲基)-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮的制造

[0845] [化学式40]

[0846] 

[0847] 外消旋体

[0848] 量取6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-(三氟甲基)-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮175mg、10%钯碳80mg、乙醇6.0mL、四氢呋喃1.5mL,在氢气氛下,于室温搅拌2小时。利用氯仿对反应混合物进行稀释后,通过硅藻土过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物160.4mg(收率为91%)。

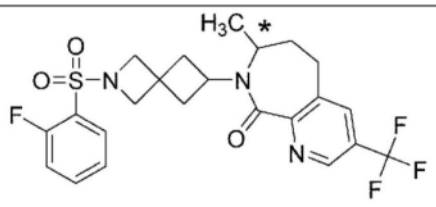
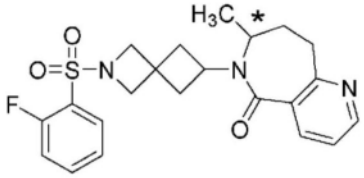
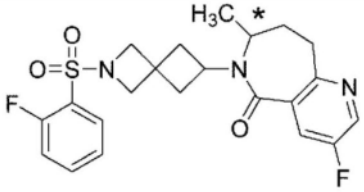
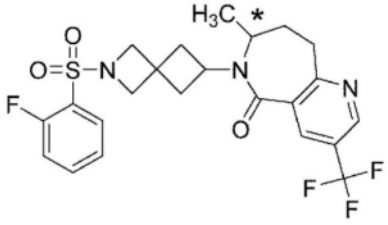
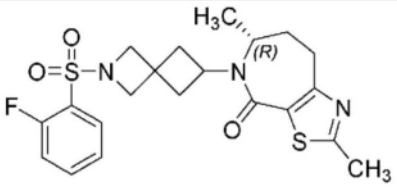
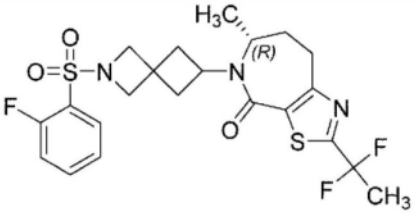
[0849] MS(ESI)m/z:498[M+H]$^+$

[0850] 实施例86~108:

[0851] 将对应的原料化合物与实施例85同样地实施处理,得到下述表7中记载的化合物。

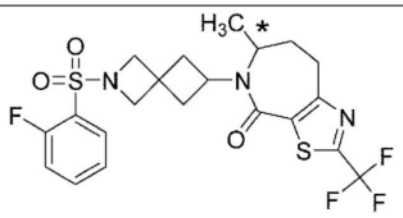
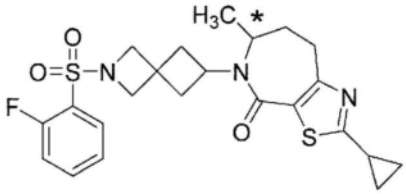
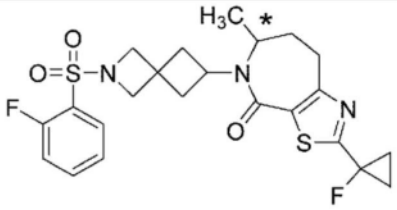
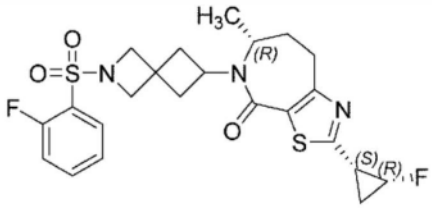
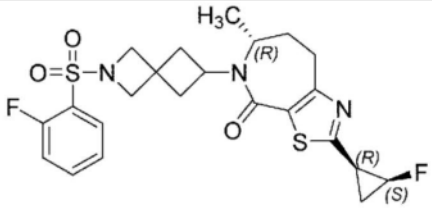
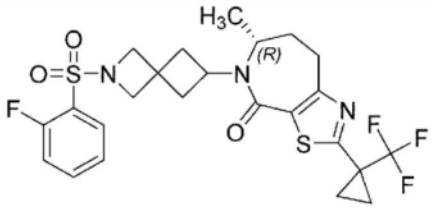
[0852] [表7-1]

[0853]

实施例	结构式	物性值等
86	 外消旋体	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
87	 外消旋体	MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
88	 外消旋体	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
89	 外消旋体	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
90		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
91		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

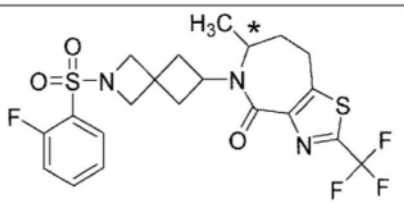
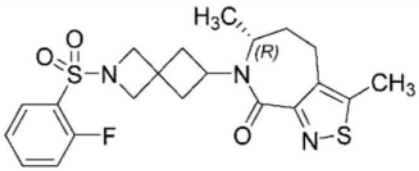
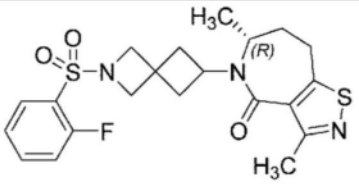
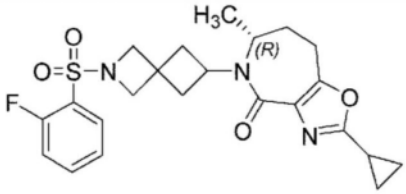
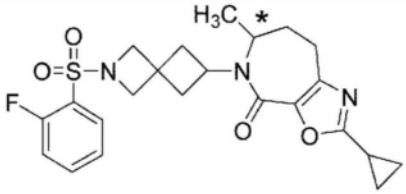
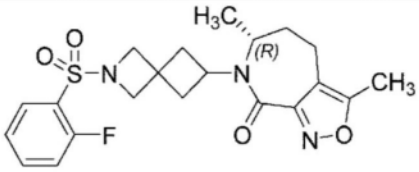
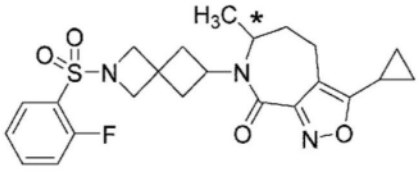
[0854] [表7-2]

[0855]

92	 外消旋体	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+
93	 外消旋体	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
94	 外消旋体	MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
95		MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
96		MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
97		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+

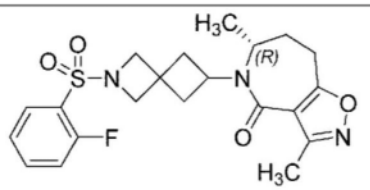
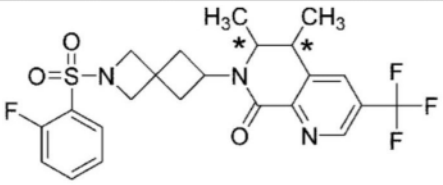
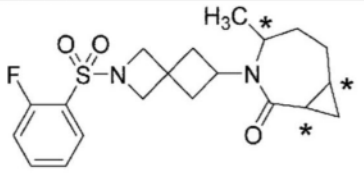
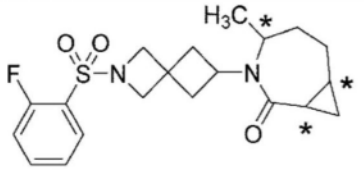
[0856] [表7-3]

[0857]

98	 外消旋体	MS(ESI) m/z:504 [M+H]+
99		MS(ESI) m/z:450 [M+H]+
100		MS(ESI) m/z:450 [M+H]+
101		MS(ESI) m/z:460 [M+H]+
102	 外消旋体	MS(ESI) m/z:460 [M+H]+
103		MS(ESI) m/z:434 [M+H]+
104		MS(ESI) m/z:460 [M+H]+

[0858] [表7-4]

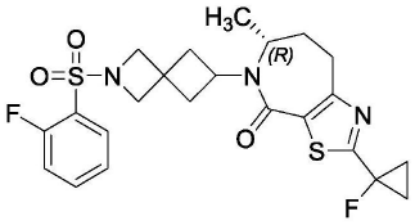
[0859]

105		MS(ESI) m/z;434 [M+H]+
106	 顺式，外消旋体	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
107	 相对立体构型（1S*,4S*,7R*），外消旋体	MS(ESI) m/z;393 [M+H]+
108	 相对立体构型（1S*,4R*,7R*），外消旋体	MS(ESI) m/z;393 [M+H]+

[0860] 实施例109

[0861] (6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮

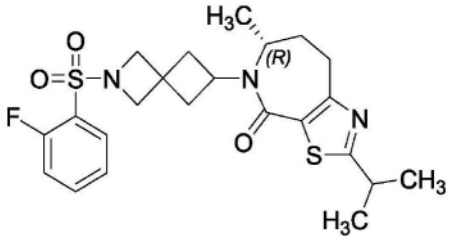
[0862] [化学式41]

[0863] 

[0864] 以及实施例110

[0865] (6R)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-异丙基-6-甲基-7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮的制造

[0866] [化学式42]

[0867] 

[0868] 在100mL茄形瓶中称取(6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮175mg,加入四氢呋喃1.0mL及乙醇4.0mL并溶解。接着加入10%钯碳(M型_含水)90.1mg,在氢气氛下,于室温下搅拌135分钟。向反应液中加入氯仿进行稀释后,进行硅藻土过滤。利用氯仿洗涤后,在减压下对滤液进行浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~50/50)对所得到的0.17g的淡黄色非晶体状固体进行纯化,由此得到(6R)-2-(1-氟环丙基)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮127mg(收率为72%)。

[0869] MS(ESI)m/z:494[M+H]$^+$

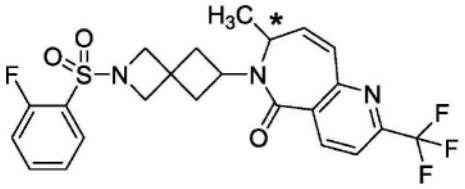
[0870] 同时,得到(6R)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-异丙基-6-甲基-7,8-二氢-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮19.3mg(收率为11%)。

[0871] MS(ESI)m/z:478[M+H]$^+$

[0872] 实施例111

[0873] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-(三氟甲基)-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮的制造

[0874] [化学式43]

[0875] 

[0876] 外消旋体

[0877] 将N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-2-乙烯基吡啶-3-甲酰胺346mg、第二代Grubbs催化剂40mg、甲苯6.0mL的混合物于60℃搅拌1.5小时。向反应混合物中加入第二代Grubbs催化剂19.8mg,于60℃搅拌30分钟。将反应混合物恢复至室温,进行硅藻土及硅胶过滤,对滤液进行减压浓缩。对所得到的残余物实施硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~60/40),由此以无色粉末的形态得到标题化合物262.3mg。

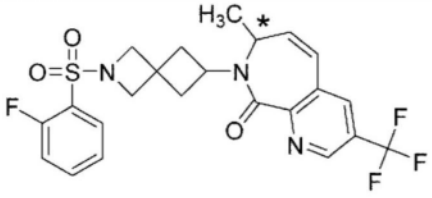
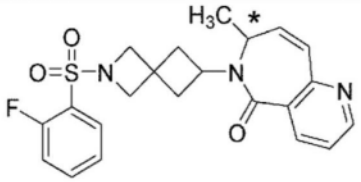
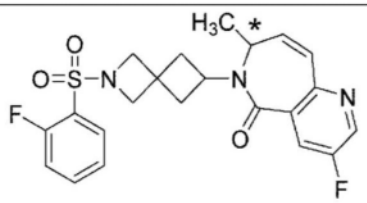
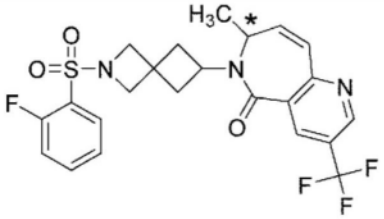
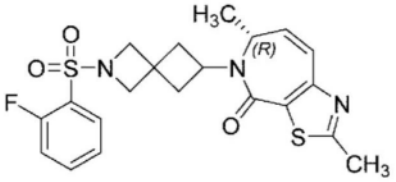
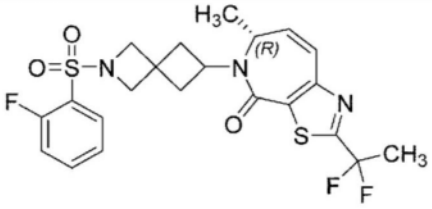
[0878] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[0879] 实施例112~132:

[0880] 将对应的原料化合物与实施例111同样地实施处理,得到下述表8中记载的化合物。

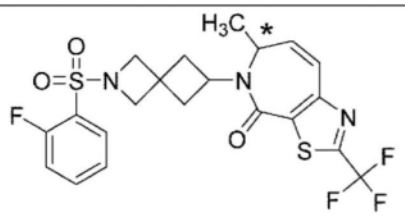
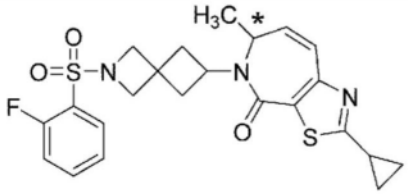
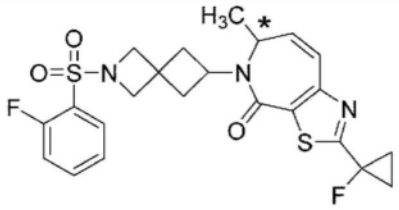
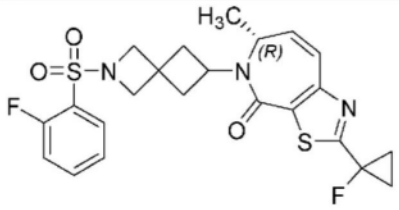
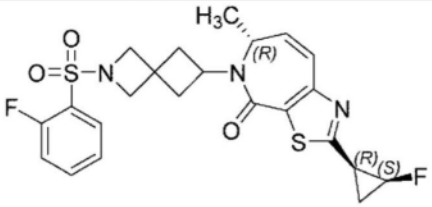
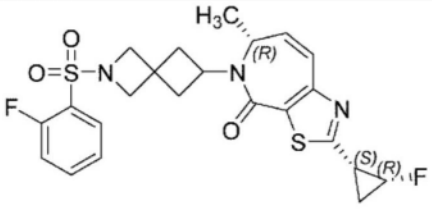
[0881] [表8-1]

[0882]

实施例	结构式	物性值等
112	 外消旋体	MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
113	 外消旋体	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
114	 外消旋体	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
115	 外消旋体	MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
116		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
117		MS(ESI) m/z;498 [M+H]+

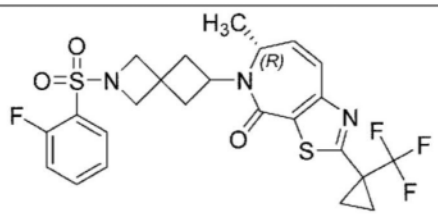
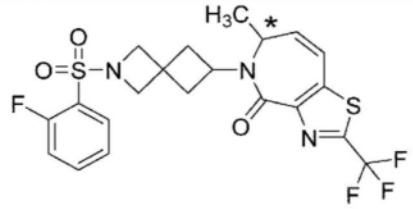
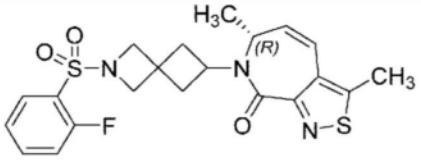
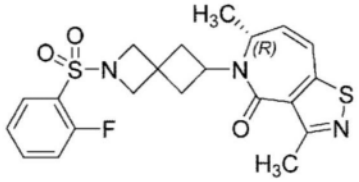
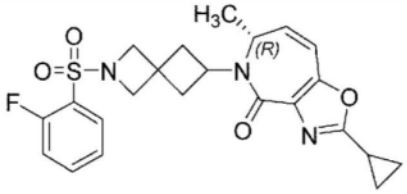
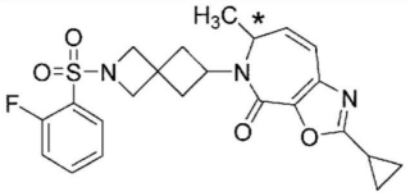
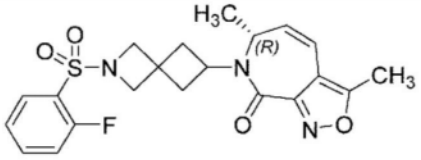
[0883] [表8-2]

[0884]

118	 外消旋体	MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
119	 外消旋体	MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
120	 外消旋体	MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
121		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
122		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
123		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+

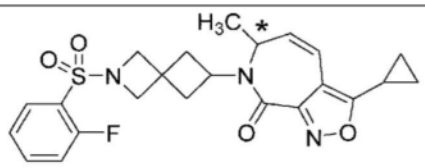
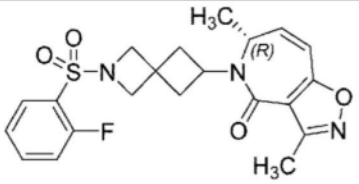
[0885] [表8-3]

[0886]

124		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
125	 外消旋体	MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
126		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
127		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
128		MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
129	 外消旋体	MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
130		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[0887] [表8-4]

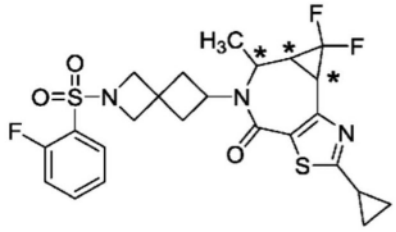
[0888]

131	 外消旋体	MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
132		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[0889] 实施例133

[0890] (2R*,4S*,5R*)-10-环丙基-3,3-二氟-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-9-硫杂-6,11-二氮杂三环[6.3.0.02.4]十一碳-1(8),10-二烯-7-酮的制造

[0891] [化学式44]

[0892] 

相对立体构型（2R*,4S*,5R*）外消旋体

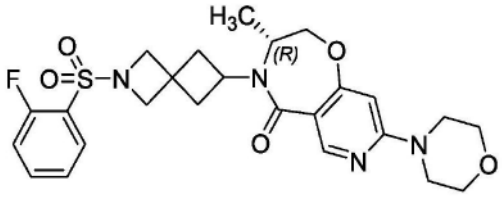
[0893] 在100mL茄形瓶中称取2-环丙基-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-6H-噻唑并[5,4-c]氮杂䓬-4-酮128mg,加入四氢呋喃4.0mL。接着加入碘化钠15.9mg、(三氟甲基)三甲基硅烷120μL,加热回流搅拌110分钟。然后,补加添加(三氟甲基)三甲基硅烷180μL,加热回流搅拌150分钟。接下来,将反应液换移至微波反应用5mL试验管中,补加添加四氢呋喃1.0mL、碘化钠14.6mg、(三氟甲基)三甲基硅烷180μL,使用微波反应装置,于100℃搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯稀释,利用饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈＝70/30～40/60)对所得到的141mg的黄褐色粘性油状物进行纯化,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物25.9mg(收率为18%)。

[0894] MS(ESI)m/z:524[M+H]$^+$

[0895] 实施例134

[0896] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-吗啉代-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0897] [化学式45]

[0898] 

[0899] 使(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮100mg、吗啉21mg、二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(phosphane)10mg、三(二亚苄基丙酮)二钯6mg、叔丁醇钠31mg悬浮于1,4-二氧杂环己烷1.5mL中,在外温为80℃的条件下搅拌2小时后,在外温为90℃的条件下搅拌2小时。补加吗啉21mg,在外温为90℃的条件下搅拌2小时。向反应液中补加二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷10mg、三(二亚苄基丙酮)二钯6mg,在外温为90℃的条件下搅拌1小时。向反应液中补加叔丁醇钠3mg,在外温为90℃的条件下搅拌1小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液及氯仿,进行萃取,将溶剂蒸馏除去,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化后,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物32mg(收率为29%)。

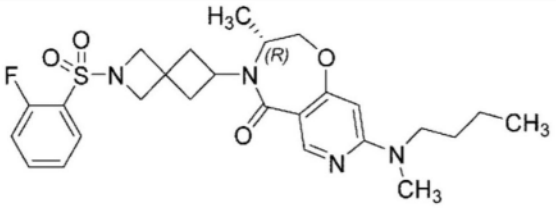
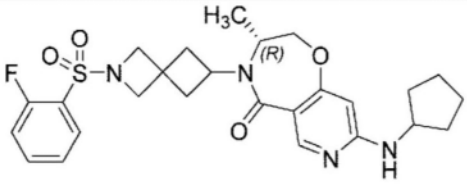
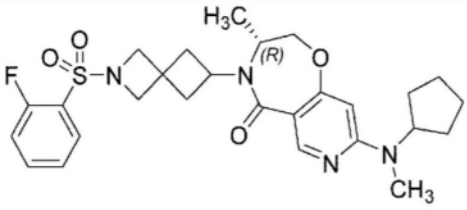
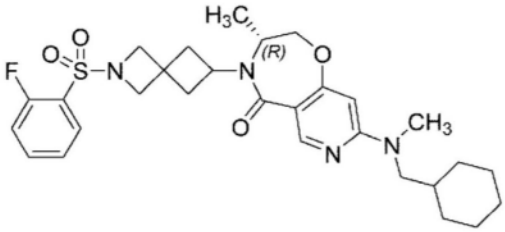
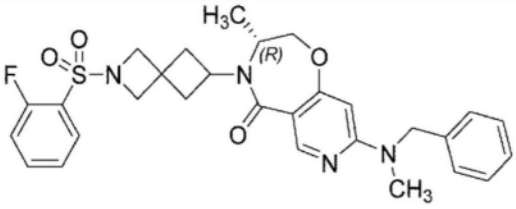
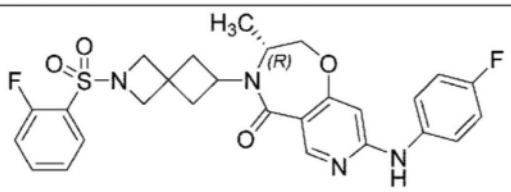
[0900] MS(ESI)m/z:517$[M+H]^+$

[0901] 实施例135~161:

[0902] 将对应的原料化合物与实施例134同样地实施处理,得到下述表9中记载的化合物。

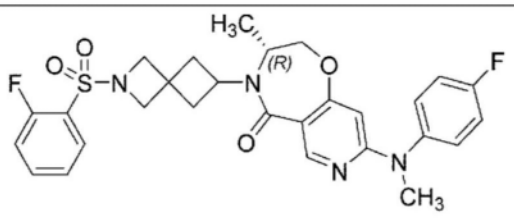
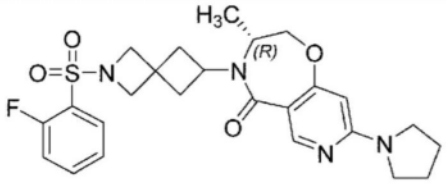
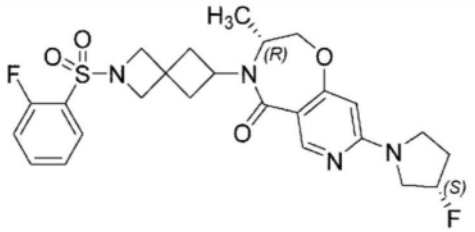
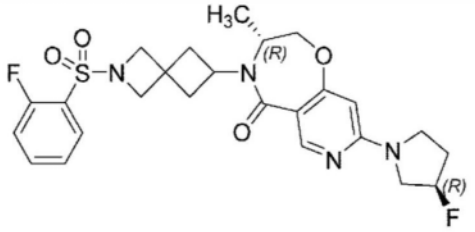
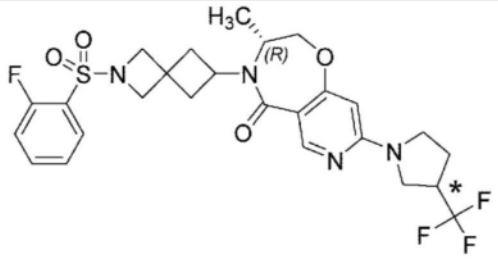
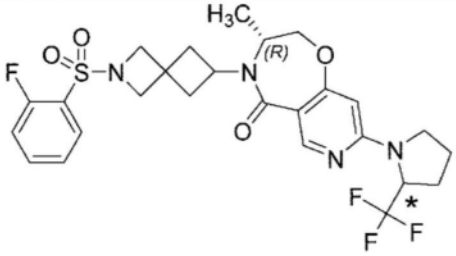
[0903] [表9-1]

[0904]

实施例	结构式	物性值等
135		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
136		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
137		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
138		MS(ESI) m/z;557 [M+H]+
139		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
140		MS(ESI) m/z;541 [M+H]+

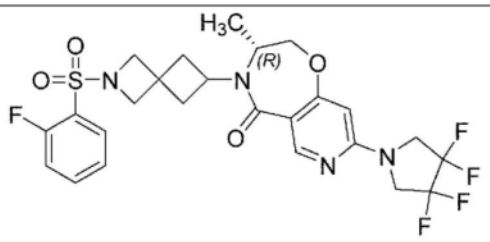
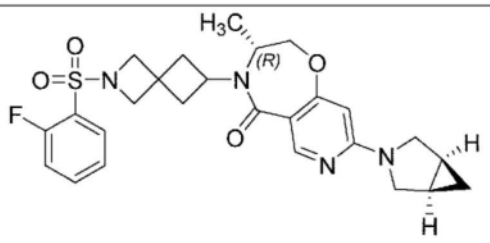
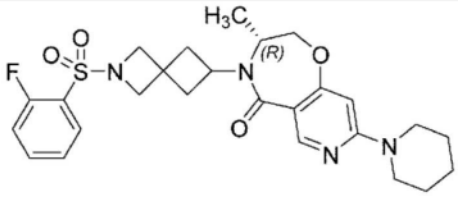
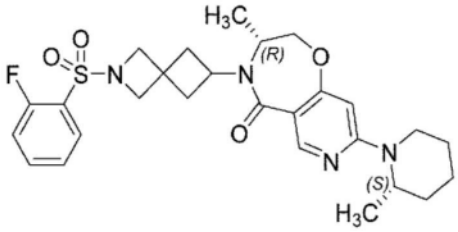
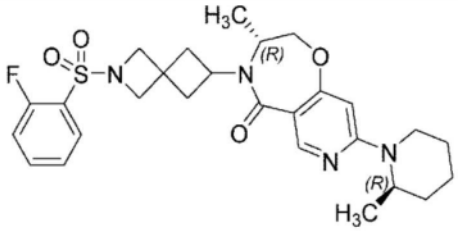
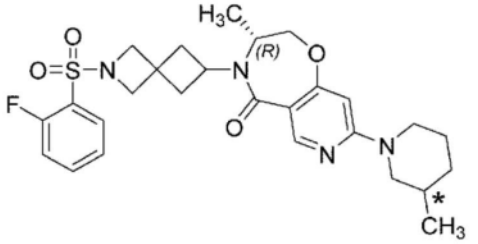
[0905] [表9-2]

[0906]

141		MS(ESI) m/z;555 [M+H]+
142		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
143		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
144		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
145	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;569 [M+H]+
146	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;569 [M+H]+

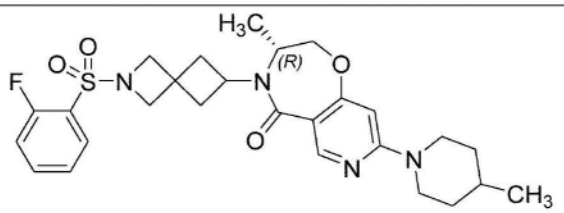
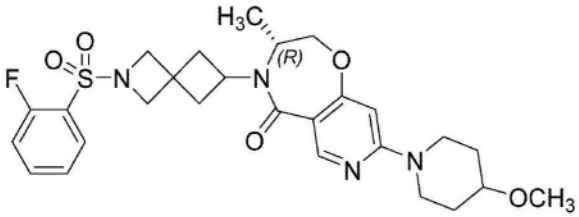
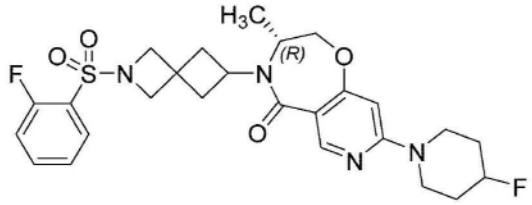
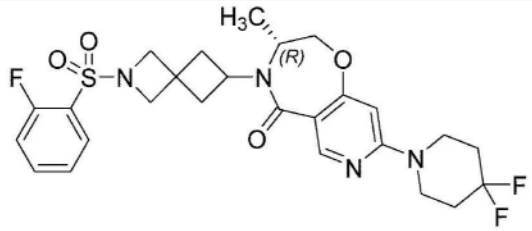
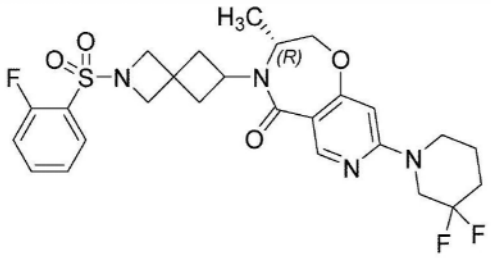
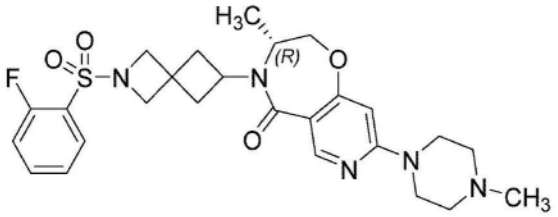
[0907] [表9-3]

[0908]

147		MS(ESI) m/z;573 [M+H]+
148		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+
149		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
150		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
151		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
152	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;529 [M+H]+

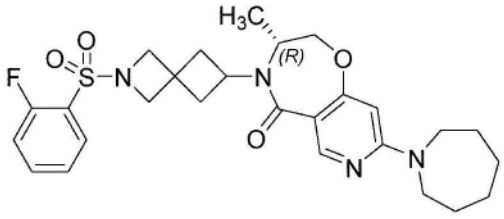
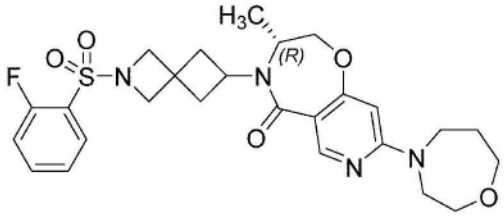
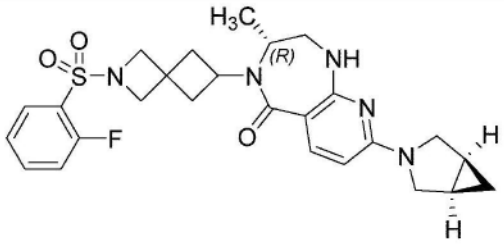
[0909] [表9-4]

[0910]

153		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
154		MS(ESI) m/z;545 [M+H]+
155		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+
156		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
157		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
158		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+

[0911] [表9-5]

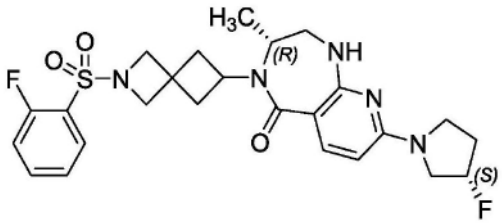
[0912]

159		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
160		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
161		MS(ESI) m/z;512 [M+H]+

[0913] 实施例162

[0914] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[0915] [化学式46]

[0916] 

[0917] 使(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮88mg、(3S)-3-氟吡咯烷盐酸盐37mg、三(二亚苄基丙酮)二钯28mg、二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷22mg、叔丁醇钠57mg悬浮于1,4-二氧杂环己烷2mL中,于90℃搅拌2.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40~20/80)对所得到的残余物进行纯化。再次利用NH硅胶柱色谱法对其进行纯化(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40~30/70),由此得到标题化合物的粗产物。

[0918] 另外,得到包含(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸苄酯的粗产物。向其中加入甲醇2mL、1mol/L氢氧化钠水溶液2mL,于70℃搅拌2.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。将所得到的残余物与先前的通过基

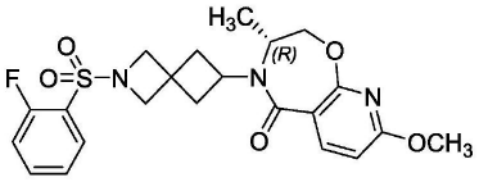
于柱色谱法的纯化而得到的标题化合物的粗产物合并,再次利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40～30/70)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物13mg(收率为17%)。

[0919] MS(ESI)m/z:518[M+H]$^+$

[0920] 实施例163

[0921] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-甲氧基-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮

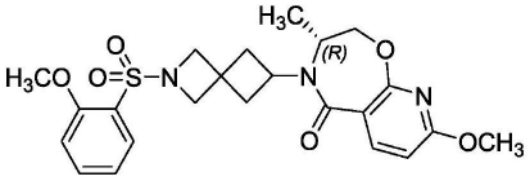
[0922] [化学式47]

[0923] 

[0924] 以及实施例164

[0925] (3R)-8-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0926] [化学式48]

[0927] 

[0928] 使(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮77.8mg溶解于甲醇1.6mL中,加入甲醇钠(5mol/L甲醇溶液)47.8μL,加热回流3小时。向反应混合物中补加甲醇钠(5mol/L甲醇溶液)31.9μL,加热回流0.5小时。冷却至常温,对反应混合物进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50～33/67～25/75)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-甲氧基-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮45.7mg(收率为62%)。

[0929] MS(ESI)m/z:462[M+H]$^+$

[0930] 同时,以无色粉末的形态得到(3R)-8-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮14.1mg(收率为19%)。

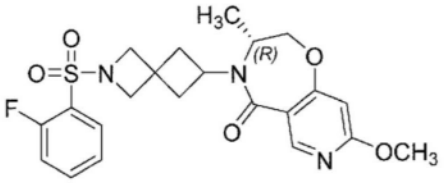
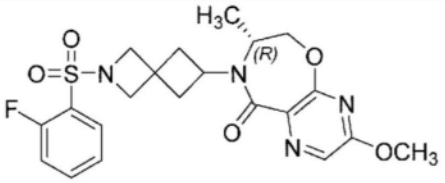
[0931] MS(ESI)m/z:474[M+H]$^+$

[0932] 实施例165～166:

[0933] 将对应的原料化合物与实施例163及164同样地实施处理,得到下述表10中记载的化合物。

[0934] [表10]

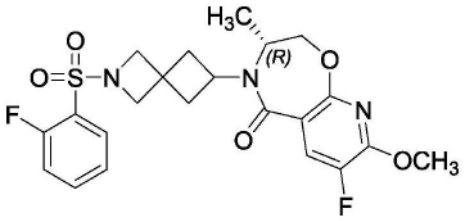
[0935]

实施例	结构式	物性值等
165		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
166		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+

[0936] 实施例167

[0937] (3R)-7-氟-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-甲氧基-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0938] [化学式49]

[0939] 

[0940] (1)在50mL茄形瓶中称取2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲酸403mg,加入二氯甲烷7mL。接着加入草酰氯175μL、N,N-二甲基甲酰胺20μL,于室温下搅拌75分钟。在减压下对反应液进行浓缩,由此得到2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲酰氯的粗产物。

[0941] (2)在50mL茄形瓶中将(1)中得到的粗产物溶解于乙腈9.0mL中,加入(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇206mg及三乙基胺350μL,于室温下搅拌100分钟。然后,向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液5.0mL,于室温下搅拌80分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=65/35~30/70)对所得到的残余物0.40g进行纯化,由此以淡黄色固体的形态得到2,6-二氯-5-氟-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲酰胺260mg(2个工序的收率为80%)。

[0942] MS(ESI)m/z:520$[M+H]^+$

[0943] (3)在100mL茄形瓶中称取(2)中得到的2,6-二氯-5-氟-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲酰胺259mg,加入N,N-二甲基甲酰胺5.0mL。在冰冷却条件下加入氢化钠(60%)26.0mg,在冰冷却条件下搅拌1小时后,补加添加氢化钠(60%)23.7mg,在冰冷却条件下搅拌45分钟。接着加入甲醇100μL,在冰冷却条件下搅拌15分钟。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液及饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行

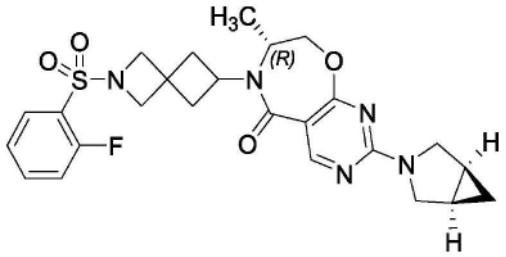
过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～25/75)对所得到的淡黄色油状物0.35g进行纯化,由此得到104mg的无色油状物。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30～40/60)再次对其进行纯化,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物76.1mg(收率为32%)。

[0944] MS(ESI)m/z:480[M+H]$^+$

[0945] 实施例168

[0946] (7R)-2-[(1S*,5R*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[0947] [化学式50]

[0948] 

[0949] 使(7R)-2-氯-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮50mg、3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐16mg、N,N-二异丙基乙基胺46μL溶解于N,N-二甲基甲酰胺1mL中,于室温搅拌0.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20～0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物42mg(收率为91%)。

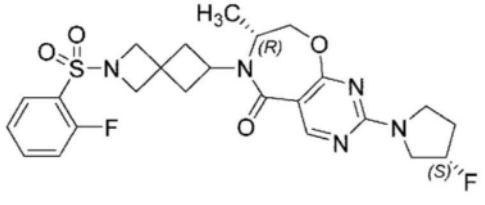
[0950] MS(ESI)m/z:514[M+H]$^+$

[0951] 实施例169:

[0952] 将对应的原料化合物与实施例168同样地实施处理,得到下述表11中记载的化合物。

[0953] [表11]

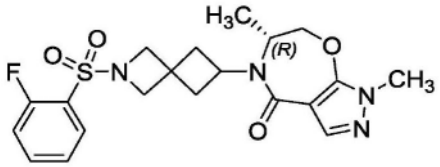
[0954]

实施例	结构式	物性值等
169		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+

[0955] 实施例170

[0956] (6R)-5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1,6-二甲基-6,7-二氢吡唑并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬-4-酮的制造

[0957] [化学式51]

[0958] 

[0959] (1)向5-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯750mg的乙醇4.70mL及四氢呋喃4.70mL混合物中加入1N氢氧化钠水溶液4.70mL。将反应混合物于70℃搅拌2小时。冷却至室温后,在减压下将溶剂蒸馏除去,由此得到5-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]-1-甲基-吡唑-4-甲酸钠的粗纯化物。

[0960] (2)向上述(1)中得到的粗纯化物的N,N-二甲基甲酰胺10mL混合物中加入HATU890mg及N,N-二异丙基乙基胺0.410mL。将反应混合物于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~95/5)对所得到的残余物进行纯化。在收集级分并进行浓缩时,析出了固体,因此加入乙酸乙酯-己烷混合溶剂(4:6),进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物301mg(2个工序的收率为44%)。

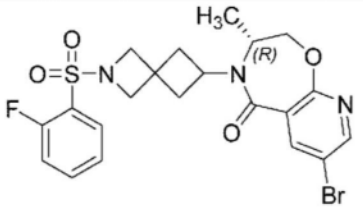
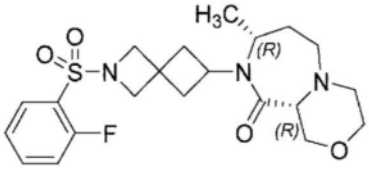
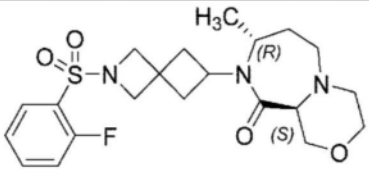
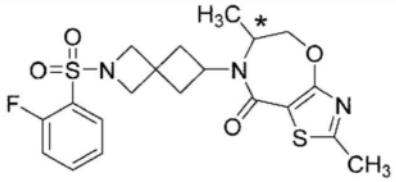
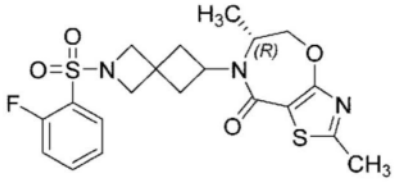
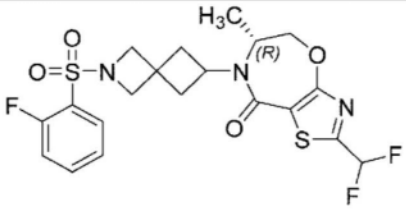
[0961] MS(ESI)m/z:435$[M+H]^+$

[0962] 实施例171~233:

[0963] 将对应的原料化合物与实施例170同样地实施处理,得到下述表12中记载的化合物。

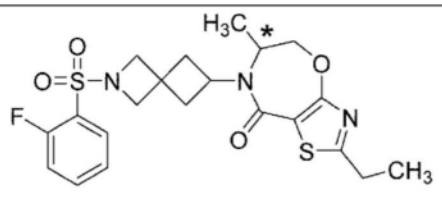
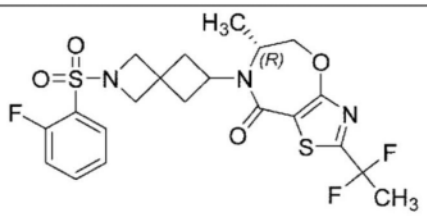
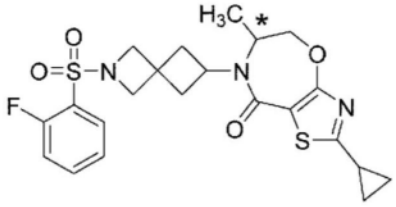
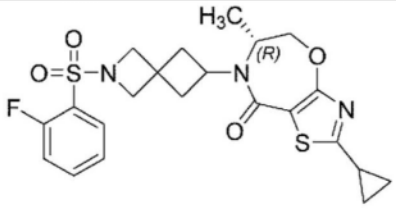
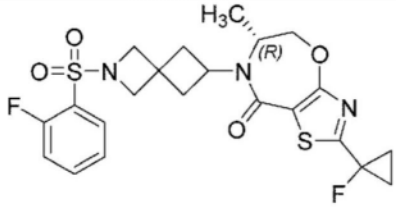
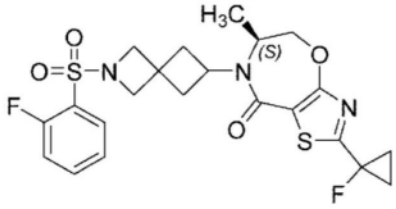
[0964] [表12-1]

[0965]

实施例	结构式	物性值等
171		MS(ESI) m/z;510/512 [M+H]+
172		MS(ESI) m/z;438 [M+H]+
173		MS(ESI) m/z;438 [M+H]+
174	 外消旋体	MS(ESI) m/z;452 [M+H]+
175		MS(ESI) m/z;452 [M+H]+
176		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+

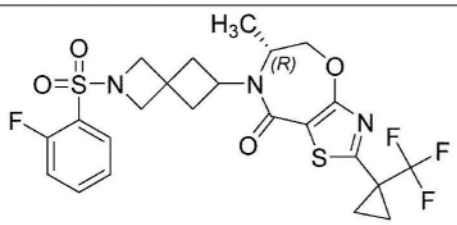
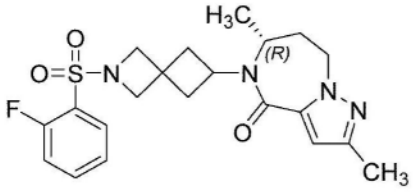
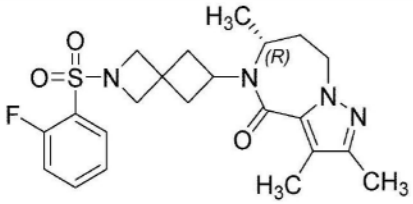
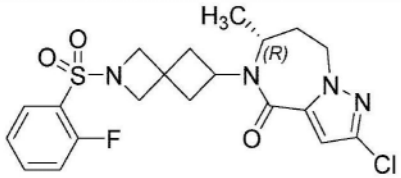
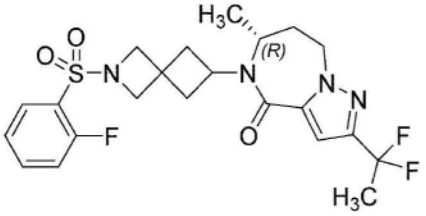
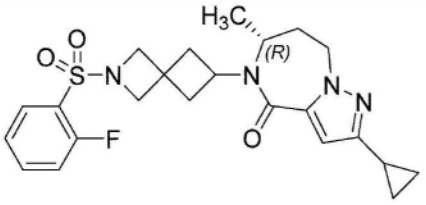
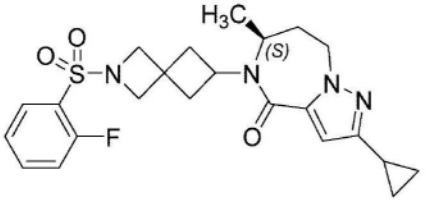
[0966] [表12-2]

[0967]

177	 外消旋体	MS(ESI) m/z;466 [M+H]+
178		MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
179	 外消旋体	MS(ESI) m/z;478 [M+H]+
180		MS(ESI) m/z;478 [M+H]+
181		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
182		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+

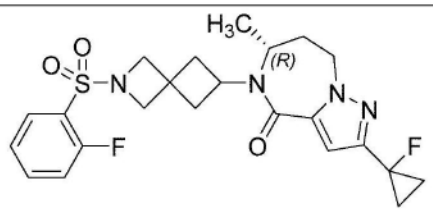
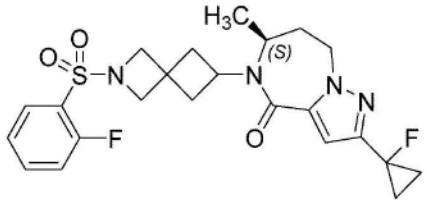
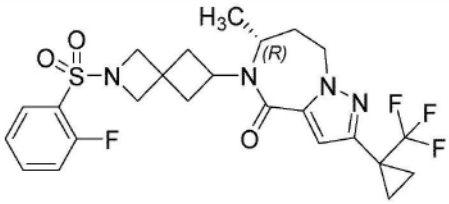
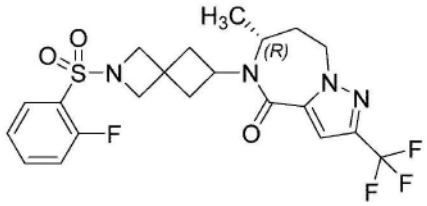
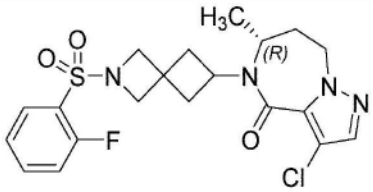
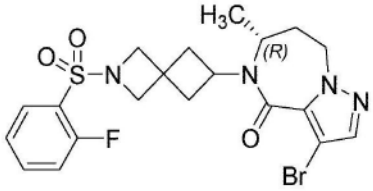
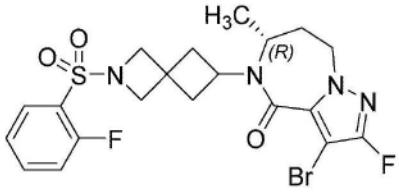
[0968] [表12-3]

[0969]

183		MS(ESI) m/z;546 [M+H]+
184		MS(ESI) m/z;433[M+H]+
185		MS(ESI) m/z;447[M+H]+
186		MS(ESI) m/z;453[M+H]+
187		MS(ESI) m/z;483[M+H]+
188		MS(ESI) m/z;459[M+H]+
189		MS(ESI) m/z;459[M+H]+

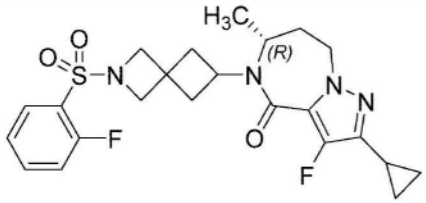
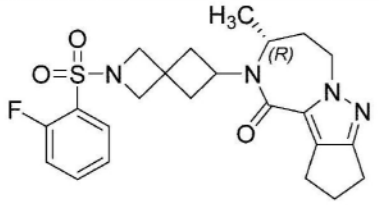
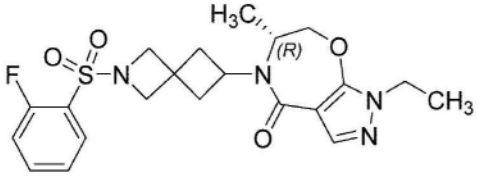
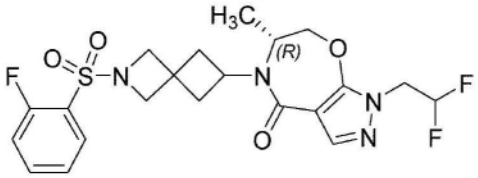
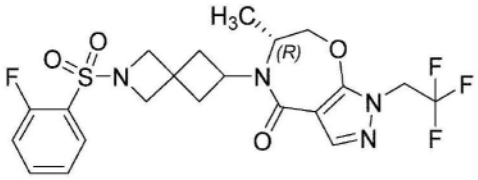
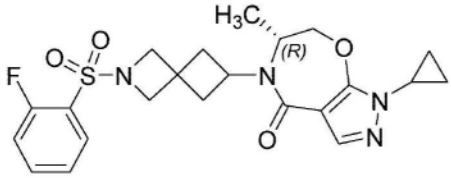
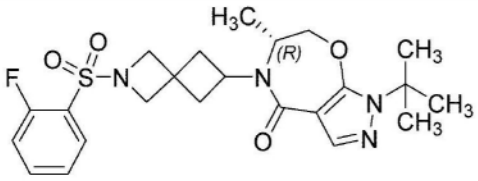
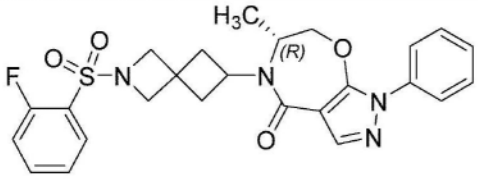
[0970] [表12-4]

[0971]

190		MS(ESI) m/z;477[M+H]+
191		MS(ESI) m/z;477[M+H]+
192		MS(ESI) m/z;527[M+H]+
193		MS(ESI) m/z;487[M+H]+
194		MS(ESI) m/z;453/455 [M+H]+
195		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
196		MS(ESI) m/z;515/517 [M+H]+

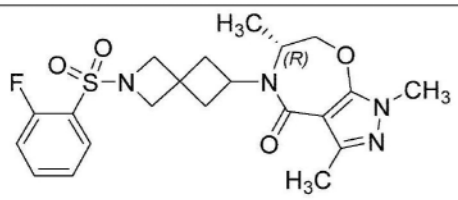
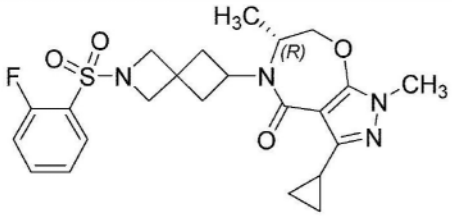
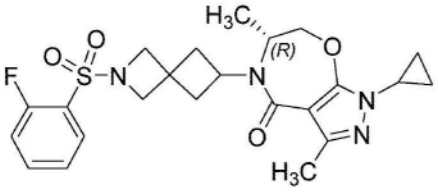
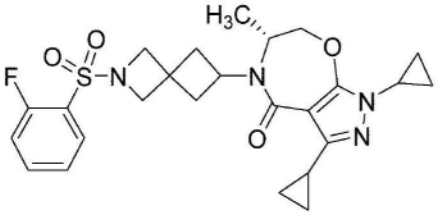
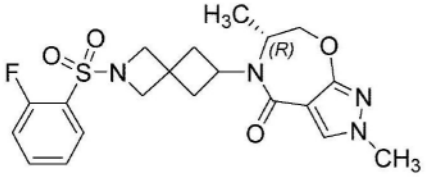
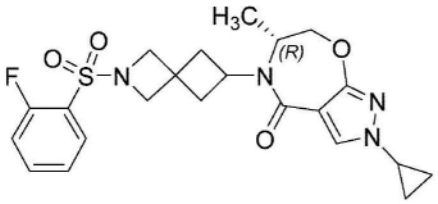
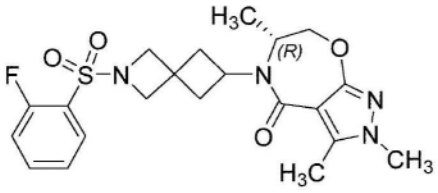
[0972] [表12-5]

[0973]

197		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
198		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
199		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+
200		MS(ESI) m/z;485 [M+H]+
201		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
202		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+
203		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
204		MS(ESI) m/z;497 [M+H]+

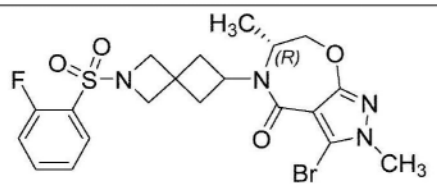
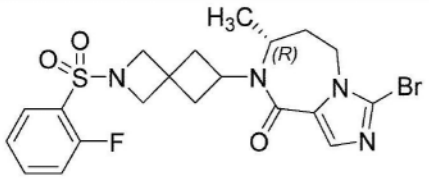
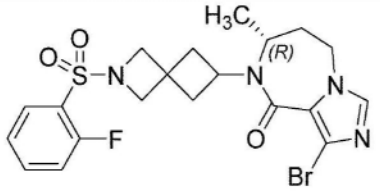
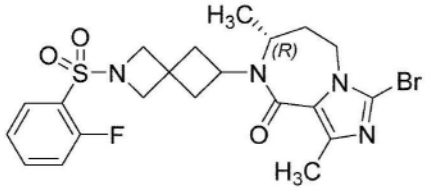
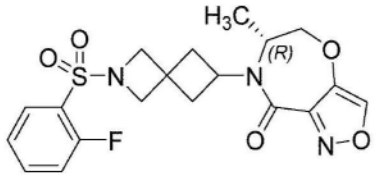
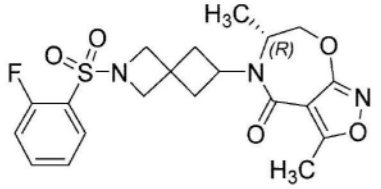
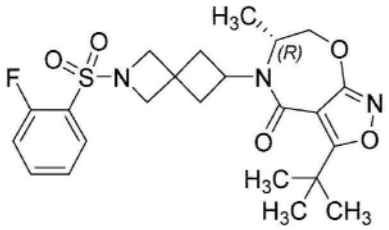
[0974] [表12-6]

[0975]

205		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+
206		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
207		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
208		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
209		MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
210		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+
211		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+

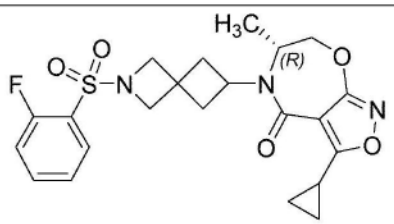
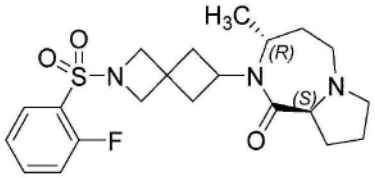
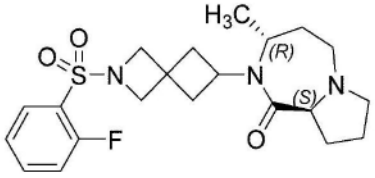
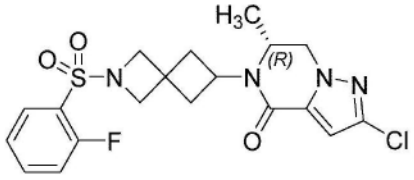
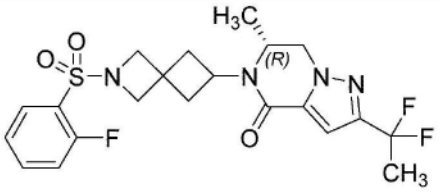
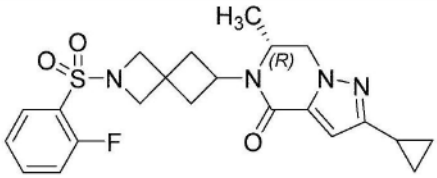
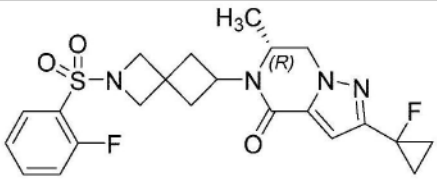
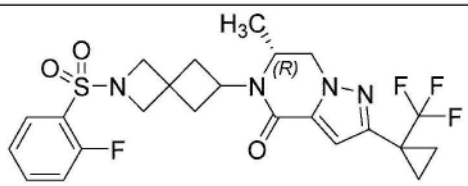
[0976] [表12-7]

[0977]

212		MS(ESI) m/z;513/515 [M+H]+
214		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
215		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
216		MS(ESI) m/z;511/513 [M+H]+
217		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
218		MS(ESI) m/z;436 [M+H]+
219		MS(ESI) m/z;478 [M+H]+

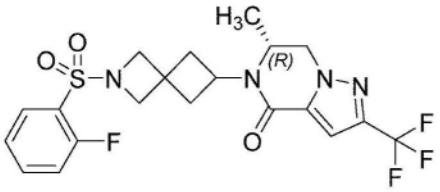
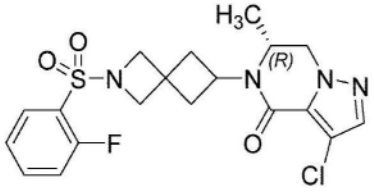
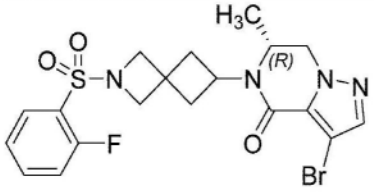
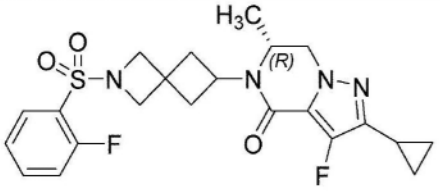
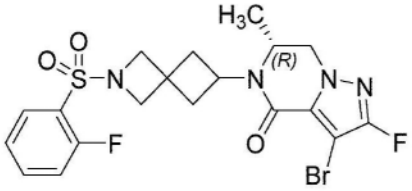
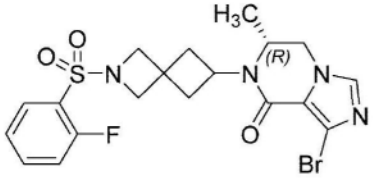
[0978] [表12-8]

[0979]

220		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
221		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
222		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
223		MS(ESI) m/z;439/441 [M+H]+
224		MS(ESI) m/z;469 [M+H]+
225		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
226		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
227		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+

[0980] [表12-9]

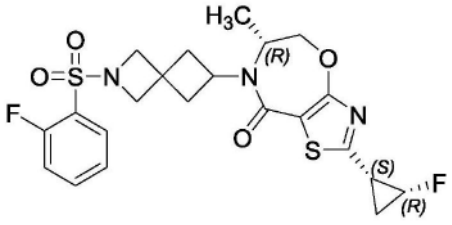
[0981]

228		MS(ESI) m/z;473 [M+H]+
229		MS(ESI) m/z;439/441 [M+H]+
230		MS(ESI) m/z;483/485 [M+H]+
231		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
232		MS(ESI) m/z;501/503 [M+H]+
233		MS(ESI) m/z;483/485 [M+H]+

[0982] 实施例234

[0983] (6R)-2-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮

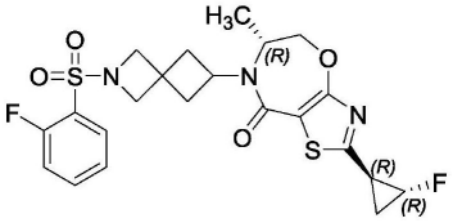
[0984] [化学式52]

[0985] 

[0986] 以及实施例235

[0987] (6R)-2-[(1R,2R)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮的制造

[0988] [化学式53]

[0989] 

[0990] 在100mL茄形瓶中称取2-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-4-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]噻唑-5-甲酸乙酯390mg,加入乙醇1.5mL及四氢呋喃2.5mL并溶解。接着加入1N氢氧化钠水溶液1.50mL,于室温下搅拌12小时。向反应液中加入1N盐酸1.50mL,在减压下将溶剂浓缩。向其中加入N,N-二甲基甲酰胺4.0mL,接着依次加入HATU364mg及N,N-二异丙基乙基胺350μL,于室温下搅拌140分钟。向反应液中加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30~25/75)对所得到的0.62g的橙色油状物进行纯化。利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=1:2)收集高极性侧(Rf~0.2)的斑点,进行浓缩,得到淡黄色无定形固体125mg。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对其进行纯化,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物(6R)-2-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮91.0mg(2个工序的收率为26%)。

[0991] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

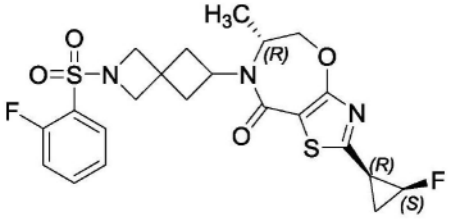
[0992] 同时,在硅胶柱色谱法中,利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=1:2)收集低极性侧(Rf~0.4)的斑点,进行浓缩,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物(6R)-2-[(1R,2R)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮230mg(2个工序的收率为64%)。

[0993] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[0994] 实施例236

[0995] (6R)-2-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮的制造

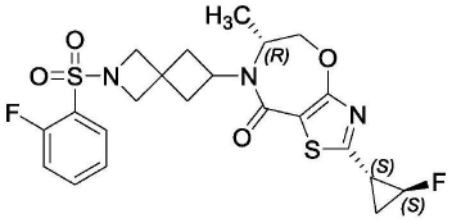
[0996] [化学式54]

[0997] 

[0998] 以及实施例237

[0999] (6R)-2-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮的制造

[1000] [化学式55]

[1001] 

[1002] 使用2-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-4-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]噻唑-5-甲酸乙酯387mg,按照实施例234的方法实施反应,由此以橙色油状物的形态得到粗产物0.58g。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～25/75)对其进行纯化。利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=1:2)收集高极性侧(Rf～0.3)的斑点,进行浓缩,得到黄色无定形固体174mg。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30～40/60)对其进行纯化,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物(6R)-2-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮119mg(2个工序的收率为34%)。

[1003] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

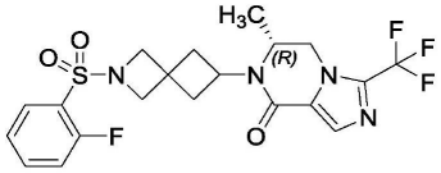
[1004] 同时,在硅胶柱色谱法中,利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=1:2)收集低极性侧(Rf～0.5)的斑点,进行浓缩,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物(6R)-2-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢噻唑并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮186mg(2个工序的收率为53%)。

[1005] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[1006] 实施例238

[1007] (6R)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮的制造

[1008] [化学式56]

[1009] 

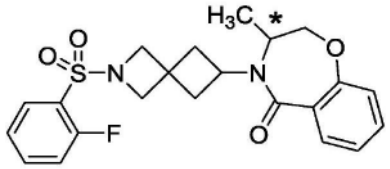
[1010] 向30mL茄形瓶中装入N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺57.9mg和三苯基膦38mg,使其溶解于甲苯1mL和四氢呋喃1mL中。加入偶氮二羧酸双(2-甲氧基乙基)酯34mg,于室温搅拌0.5小时。加入饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。对有机层进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～10/90)对所得到的残余物进行纯化,进一步通过反相HPLC制备(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30～40/60)来进行纯化,由此以淡黄色粘性油状物的形态得到标题化合物5.3mg(收率为9.5%)。

[1011] MS(ESI)m/z:473[M+H]$^+$

[1012] 实施例239

[1013] 4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1014] [化学式57]

[1015] 

[1016] 外消旋体

[1017] 使3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并氧氮杂䓬-5-酮150mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺5mL中,加入氢化钠(60%)34mg。加入4-甲基苯磺酸[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]酯300mg,于80℃搅拌2小时。升温至110℃,搅拌1小时。升温至130℃,搅拌10小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40～30/70)进行纯化后,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25～55/45)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物7mg(收率为2%)。

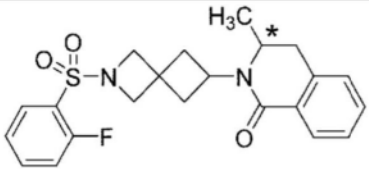
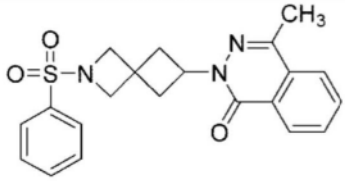
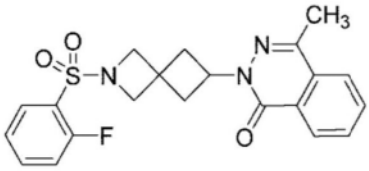
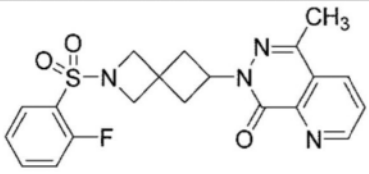
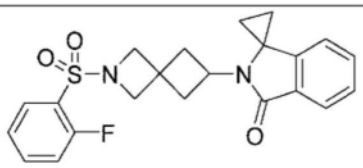
[1018] MS(ESI)m/z:431[M+H]$^+$

[1019] 实施例240～244:

[1020] 将对应的原料化合物与实施例239同样地实施处理,得到下述表13中记载的化合物。

[1021] [表13]

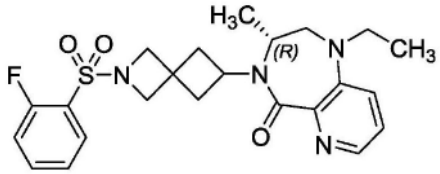
[1022]

实施例	结构式	物性值等
240		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
241		MS(ESI) m/z;396 [M+H]+
242		MS(ESI) m/z;414 [M+H]+
243		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
244		MS(ESI) m/z;413 [M+H]+

[1023] 实施例245

[1024] (3R)-1-乙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1025] [化学式58]

[1026] 

[1027] 将(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮20mg溶解于二氯甲烷1mL中,加入乙醛3.9μL,于室温搅拌15分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠16.7mg,搅拌1小时。向反应液中补加乙醛26.2μL、三乙酰氧基硼氢化钠19.7mg,于室温搅拌1小时。向反应液中补加乙醛13.1μL、三乙酰氧基硼氢化钠19.7mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10)对所得到的残余物进行纯化,由此以亮黄色粉末的形态得到标题化合物19.9mg(收率为93%)。

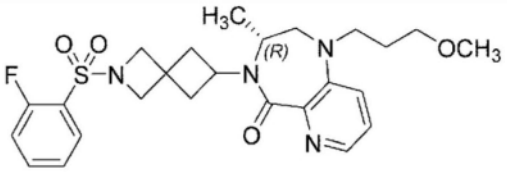
[1028] MS(ESI)m/z:459[M+H]$^+$

[1029] 实施例246:

[1030] 将对应的原料化合物与实施例245同样地实施处理,得到下述表14中记载的化合物。

[1031] [表14]

[1032]

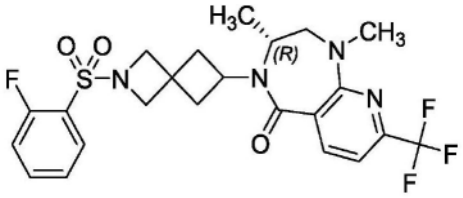
实施例	结构式	物性值等
246		MS(ESI) m/z:503 [M+H]+

[1033] 实施例247

[1034] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1,3-二甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1035] [化学式59]

[1036]



[1037] 向10mL茄形瓶中装入(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮16.2mg,使其溶解于N,N-二甲基甲酰胺0.5mL中。在冰冷却条件下加入氢化钠4mg、碘甲烷0.010mL后,于室温搅拌18小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯并进行分液。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,通过反相HPLC制备(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=50/50~20/80)来进行纯化,由此以淡黄色粉末的形态得到标题化合物7.7mg(收率为46%)。

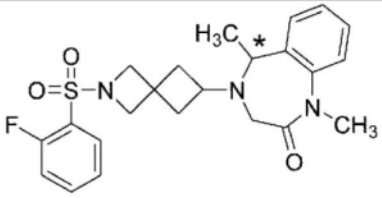
[1038] MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$

[1039] 实施例248:

[1040] 将对应的原料化合物与实施例247同样地实施处理,得到下述表15中记载的化合物。

[1041] [表15]

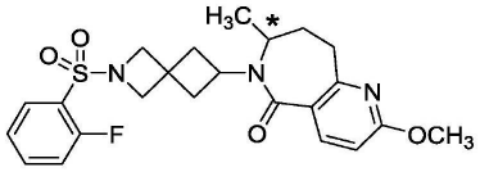
[1042]

实施例	结构式	物性值等
248	 外消旋体	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+

[1043] 实施例249

[1044] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-甲氧基-7-甲基-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮的制造

[1045] [化学式60]

[1046] 

[1047] 外消旋体

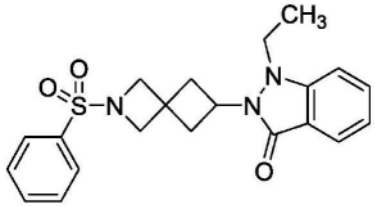
[1048] 使6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,7,8,9-四氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-2,5-二酮40mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺1mL中,加入氢化钠(60%)5.4mg。向其中加入碘甲烷11.2μL,于室温搅拌0.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物36mg(收率为87%)。

[1049] MS(ESI)m/z:460[M+H]$^+$

[1050] 实施例250

[1051] 2-[2-苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-乙基-吲唑-3-酮的制造

[1052] [化学式61]

[1053] 

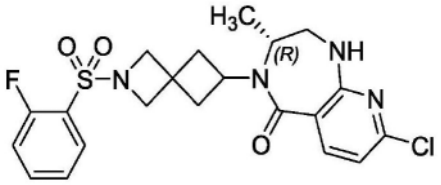
[1054] 使2-[2-苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1H-吲唑-3-酮80mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺2mL中,加入碳酸钾60mg和碘乙烷26.0μL,于100℃搅拌1.5小时。使反应液溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化,由此以褐色油状物的形态得到标题化合物65mg(收率为76%)。

[1055] MS(ESI)m/z:398[M+H]$^+$

[1056] 实施例251

[1057] (3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

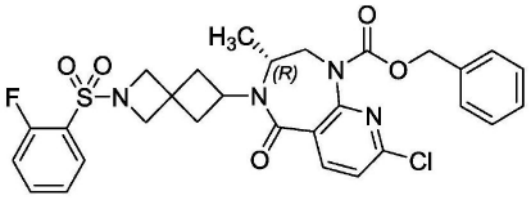
[1058] [化学式62]

[1059] 

[1060] 以及实施例252

[1061] (3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸苄酯的制造

[1062] [化学式63]

[1063] 

[1064] (1)将2,6-二氯吡啶-3-甲酸430mg溶解于二氯甲烷11mL中,加入草酰氯284μL后,加入N,N-二甲基甲酰胺17.3μL,于室温搅拌30分钟。对反应液进行减压浓缩,由此以黄色粘性体的形态得到2,6-二氯吡啶-3-甲酰氯的粗产物。

[1065] (2)将上述(1)中得到的2,6-二氯吡啶-3-甲酰氯的粗产物溶解于乙腈5.4mL中,加入N-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯500mg的乙腈(5.4mL)溶液后,加入三乙基胺452μL,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿并搅拌后,利用Phase-separa tor®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~20/80)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色粉末的形态得到N-[(2R)-2-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯579mg。

[1066] (3)将上述(2)中得到的N-[(2R)-2-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯579mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺4.6mL中,加入氢化钠(60%)54.7mg,于室温搅拌5小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液,使反应停止。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用Phase-separator®进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~15/85)对所得到的残余物进行纯化后,再次利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~20/80)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮81.1mg(2阶段收率为16%)。

[1067] MS(ESI)m/z:465/467$[M+H]^+$

[1068] 同时,以黄色粉末的形态得到(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸苄酯47.6mg(2阶段收

率为8.7%)。

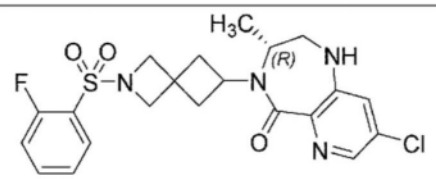
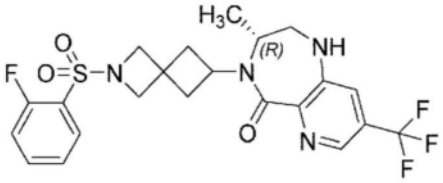
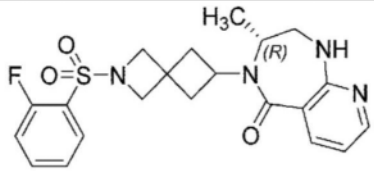
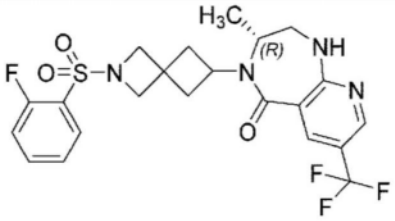
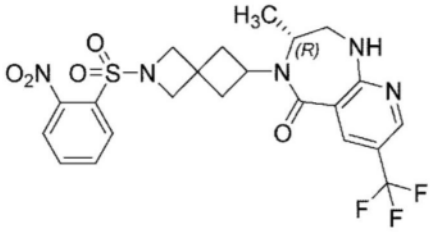
[1069] MS(ESI)m/z:599/601[M+H]+

[1070] 实施例253～257:

[1071] 将对应的原料化合物与实施例251同样地实施处理,得到下述表16中记载的化合物。

[1072] [表16]

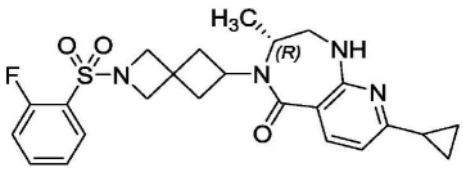
[1073]

实施例	结构式	物性值等
253		MS(ESI) m/z;465/467[M+H]+
254		MS(ESI) m/z;499[M+H]+
255		MS(ESI) m/z;431[M+H]+
256		MS(ESI) m/z;499[M+H]+
257		MS(ESI) m/z;526[M+H]+

[1074] 实施例258

[1075] (3R)-8-环丙基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1076] [化学式64]

[1077] 

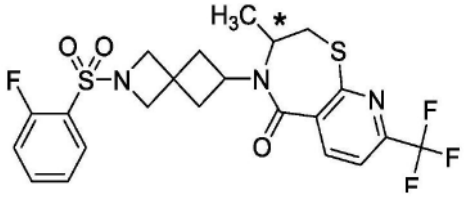
[1078] 向(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸苄酯45mg中加入甲苯1mL及水60μL,加入环丙基硼酸9.7mg、双(三环己基膦)二氯化钯(II)5.5mg、及磷酸钾47.8mg,于130℃搅拌2小时。向反应液中补加添加环丙基硼酸6.5mg及双(三环己基膦)二氯化钯(II)5.5mg,于130℃搅拌2小时。将反应液冷却至室温,加入水、氯仿并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。将所得到的残余物溶解于甲醇2mL中,加入1N氢氧化钠水溶液0.75mL,于室温下搅拌一整夜。然后向反应液中补加添加1N氢氧化钠水溶液0.38mL,于80℃搅拌3小时。将反应液冷却至室温,加入水、氯仿并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~20/80)对所得到的残余物进行纯化。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物13.5mg(2个工序的收率为38%)。

[1079] MS(ESI)m/z:471[M+H]$^+$

[1080] 实施例259

[1081] 4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]硫氮杂䓬(thiazepin)-5-酮的制造

[1082] [化学式65]

[1083] 

[1084] 外消旋体

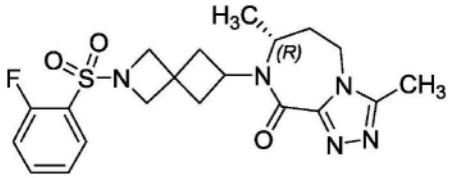
[1085] 向50mL茄形瓶中装入2-氯-N-[2-[2-[[2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基二硫烷基]-1-甲基-乙基]-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺380.4mg,使其溶解于二甲基甲酰胺5mL中。在冰冷却条件下加入氢化钠70mg后,升温至室温。接着,补加硼氢化钠60mg,于室温搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,通过反相HPLC制备(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)来进行纯化,由此以淡黄色粉末的形态得到标题化合物14.7mg(收率为8.3%)。

[1086] MS(ESI)m/z:516[M+H]$^+$

[1087] 实施例260

[1088] (7R)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮的制造

[1089] [化学式66]

[1090] 

[1091] 向(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-3-硫代-1,4-二氮杂䓬-2-酮60.0mg的1-丁醇2.00mL混合物中加入乙酰肼90.0mg。将反应混合物于160℃搅拌6小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入水和氯仿并进行分液,再次利用氯仿从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~95/5)对所得到的残余物进行纯化。在收集级分并进行浓缩时,析出了固体,因此加入乙酸乙酯,进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物23.1mg(收率为37%)。

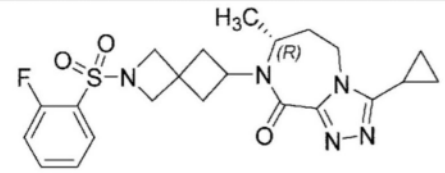
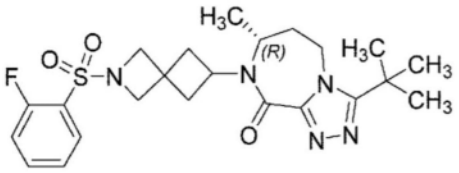
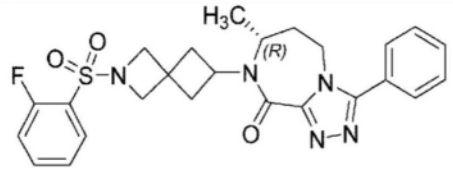
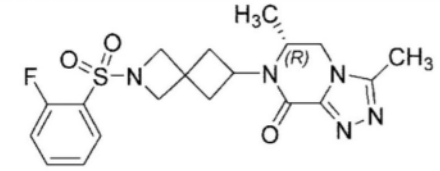
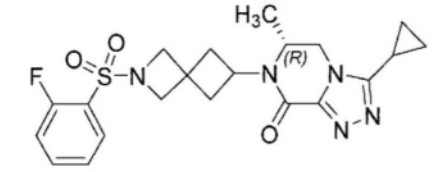
[1092] MS(ESI)m/z:434[M+H]$^+$

[1093] 实施例261~265:

[1094] 将对应的原料化合物与实施例260同样地实施处理,得到下述表17中记载的化合物。

[1095] [表17]

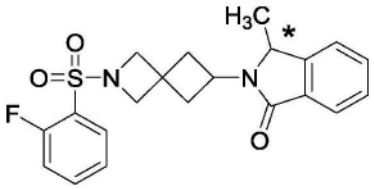
[1096]

实施例	结构式	物性值等
261		MS(ESI) m/z;460 [M+H]+
262		MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
263		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
264		MS(ESI) m/z;420 [M+H]+
265		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

[1097] 实施例266

[1098] 2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-异吲哚啉-1-酮的制造

[1099] [化学式67]

[1100] 

[1101] 外消旋体

[1102] 在10mL茄形瓶中称取2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-羟基-3-甲基-异吲哚啉-1-酮82.3mg,溶解于二氯甲烷2.0mL中。利用干冰-丙酮浴(外温-78℃)对其进行冷却,加入三乙基硅烷130μL,接着加入三氟化硼乙醚络合物50μL。然后升温,在冰冷却条件下搅拌40分钟。向反应液中加入饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50)对所得到的0.09g

的无色油状物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物56.4mg(收率为71%)。

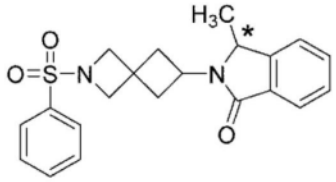
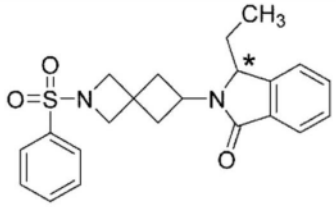
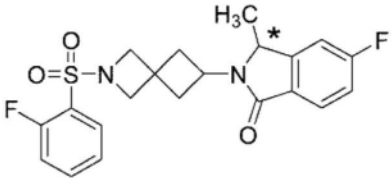
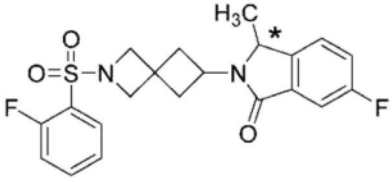
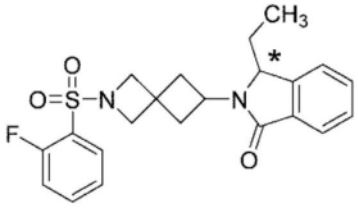
[1103] MS(ESI)m/z:401[M+H]$^+$

[1104] 实施例267～274:

[1105] 将对应的原料化合物与实施例266同样地实施处理,得到下述表18中记载的化合物。

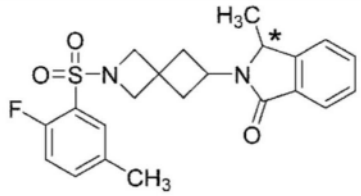
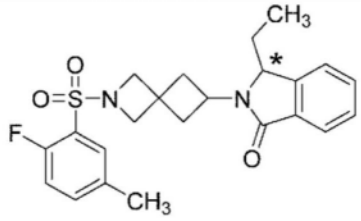
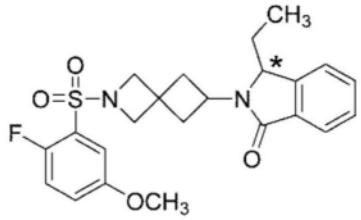
[1106] [表18-1]

[1107]

实施例	结构式	物性值等
267	 外消旋体	MS(ESI) m/z;383 [M+H]+
268	 外消旋体	MS(ESI) m/z;397 [M+H]+
269	 外消旋体	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+
270	 外消旋体	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+
271	 外消旋体	MS(ESI) m/z;415 [M+H]+

[1108] [表18-2]

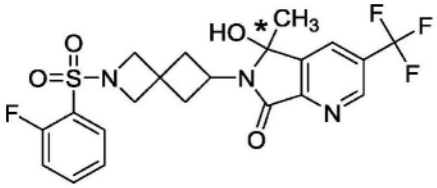
[1109]

272	 外消旋体	MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
273	 外消旋体	MS(ESI) m/z;429 [M+H]+
274	 外消旋体	MS(ESI) m/z;445 [M+H]+

[1110] 实施例275

[1111] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-羟基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的制造

[1112] [化学式68]

[1113] 

[1114] 外消旋体

[1115] 在100mL茄形瓶中称取3-溴-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺579mg,加入1,4-二氧杂环己烷8.0mL。接着加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡600μL及四(三苯基膦)钯196mg,在氮气氛下,于100℃加热搅拌24小时。将反应液冷却至室温后,利用乙酸乙酯进行稀释,进行硅藻土过滤。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤,在减压下对滤液进行浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20～45/55)对所得到的1.41g的黄褐色油状物进行纯化,由此以淡黄色固体的形态得到3-(1-乙氧基乙烯基)-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺的粗产物455mg。称取所得到的粗产物455mg至100mL茄形瓶中,溶解于四氢呋喃10mL中。接着加入1N盐酸2.0mL,于室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压

下对溶液进行浓缩。利用二异丙基醚20mL对所得到的淡黄色固体进行悬浮洗涤,滤取固体,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物373mg(2个工序的收率为69%)。

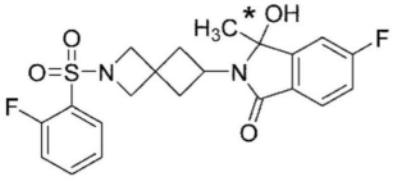
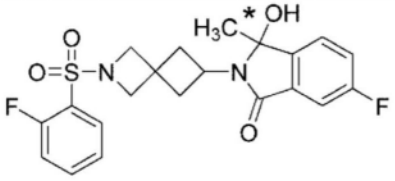
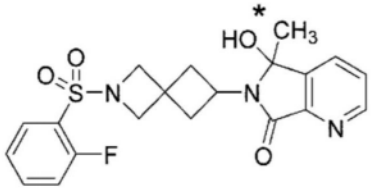
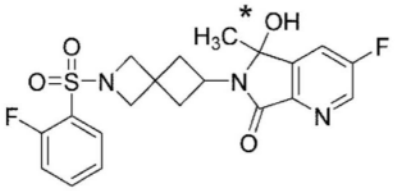
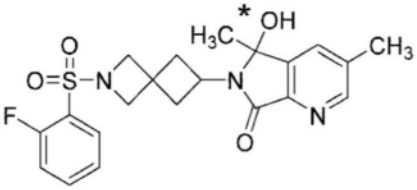
[1116] MS(ESI)m/z:486[M+H]$^+$

[1117] 实施例276～282:

[1118] 将对应的原料化合物与实施例275同样地实施处理,得到下述表19中记载的化合物。

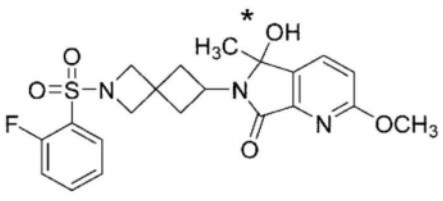
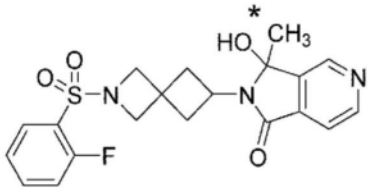
[1119] [表19-1]

[1120]

实施例	结构式	物性值等
276	 外消旋体	MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
277	 外消旋体	MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
278	 外消旋体	MS(ESI) m/z;418 [M+H]+
279	 外消旋体	MS(ESI) m/z;436 [M+H]+
280	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[1121] [表19-2]

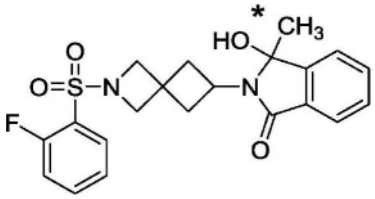
[1122]

281	 外消旋体	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
282	 外消旋体	MS(ESI) m/z;418 [M+H]+

[1123] 实施例283

[1124] 2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-羟基-3-甲基-异吲哚啉-1-酮的制造

[1125] [化学式69]

[1126] 

[1127] 外消旋体

[1128] 在50mL茄形瓶中称取2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]异吲哚啉-1,3-二酮223mg,加入四氢呋喃6.0mL,在冰冷却条件下搅拌。接着加入1mol/L甲基溴化镁四氢呋喃溶液2.0mL,在冰冷却条件下搅拌105分钟。向反应混合物中加入氯化铵水溶液及饱和食盐水。利用乙酸乙酯进行萃取,利用饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25~30/70)对所得到的0.29g的无色固体进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物216mg(收率为93%)。

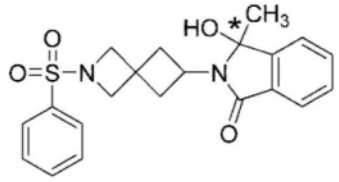
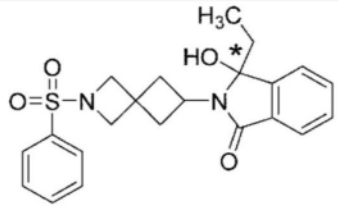
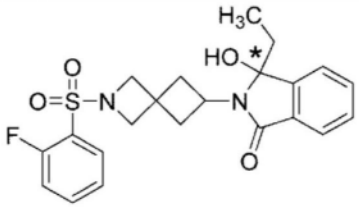
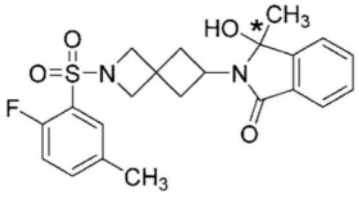
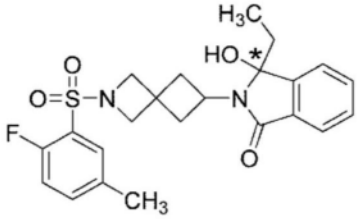
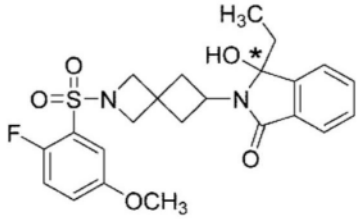
[1129] MS(ESI)m/z:417$[M+H]^+$

[1130] 实施例284~289:

[1131] 将对应的原料化合物与实施例283同样地实施处理,得到下述表20中记载的化合物。

[1132] [表20]

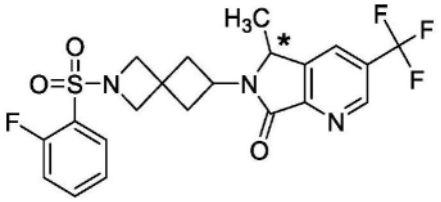
[1133]

实施例	结构式	物性值等
284	 外消旋体	MS(ESI) m/z;399 [M+H]+
285	 外消旋体	MS(ESI) m/z;413 [M+H]+
286		MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
287	 外消旋体	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
288	 外消旋体	MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
289		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+

[1134] 实施例290

[1135] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-3-(三氟甲基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的制造

[1136] [化学式70]

[1137] 

[1138] 外消旋体

[1139] 在50mL茄形瓶中称取6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-羟基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮321mg,加入二氯甲烷6.0mL。接着加入甲磺酸酐219mg及三乙基胺500μL,于室温下搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯稀释,利用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩,由此以无色固体的形态得到6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-亚甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的粗产物327mg。称取所得到的粗产物327mg至100mL茄形瓶中,加入乙醇8.0mL及四氢呋喃2.0mL。接着加入5%钯/碳(含水)304mg,在氢气氛下,于室温搅拌7小时。利用氯仿20mL对反应液进行稀释后,进行硅藻土过滤。利用氯仿40mL进行洗涤后,对滤液进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=55/45~30/70)对所得到的0.34g的淡黄色油状物进行纯化,由此以无色固体的形态得到标题化合物251mg(2个工序的收率为81%)。

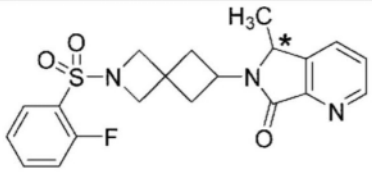
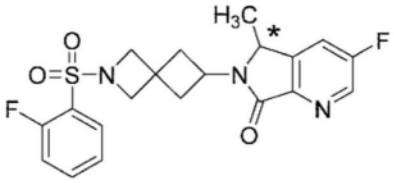
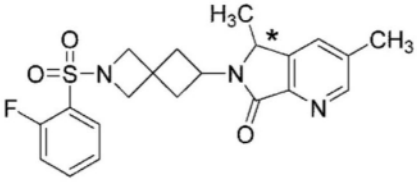
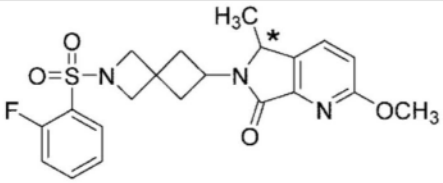
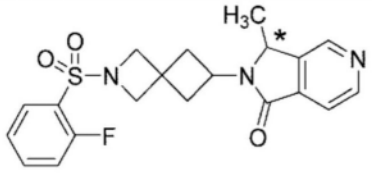
[1140] MS(ESI)m/z:470$[M+H]^+$

[1141] 实施例291~295:

[1142] 将对应的原料化合物与实施例290同样地实施处理,得到下述表21中记载的化合物。

[1143] [表21]

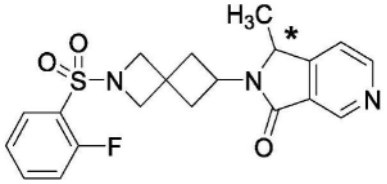
[1144]

实施例	结构式	物性值等
291	 外消旋体	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+
292	 外消旋体	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+
293	 外消旋体	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
294	 外消旋体	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
295	 外消旋体	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+

[1145] 实施例296

[1146] 2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-甲基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮的制造

[1147] [化学式71]

[1148] 

[1149] 使2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺150mg、4-乙酰基吡啶-3-甲酸甲酯100mg溶解于四氢呋喃5mL中,加入原钛酸四异丙酯473mg,于室温搅拌14小时。向反应

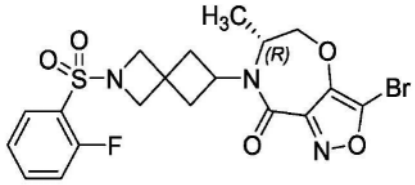
液中加入三乙酰氧基硼氢化钠471mg,升温至50℃,搅拌1小时。利用氯仿对反应液进行稀释,加入NH硅胶,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝50/50～0/100)对其进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物155mg(收率为70%)。

[1150] MS(ESI)m/z:402[M+H]$^+$

[1151] 实施例297

[1152] (6R)-3-溴-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢异噁唑并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮的制造

[1153] [化学式72]

[1154] 

[1155] 使(6R)-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢异噁唑并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-8-酮163mg溶解于乙腈3mL中,加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮,于室温搅拌2小时。进一步于50℃搅拌3小时,于室温搅拌15小时,于50℃搅拌2小时后,向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水和饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤。对滤液进行减压浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝75/25～20/80)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物69mg(收率为36%)。

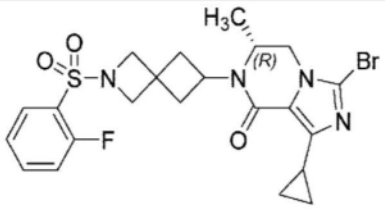
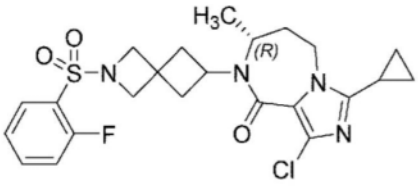
[1156] MS(ESI)m/z:500/502[M+H]$^+$

[1157] 实施例298～299:

[1158] 将对应的原料化合物、试剂与实施例297同样地实施处理,得到下述表22中记载的化合物。

[1159] [表22]

[1160]

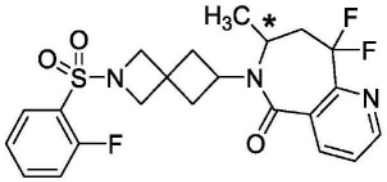
实施例	结构式	物性值等
298		MS(ESI) m/z:523/525 [M+H]+
299		MS(ESI) m/z:493/495 [M+H]+

[1161] 实施例300

[1162] 9,9-二氟-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二

氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮

[1163] [化学式73]

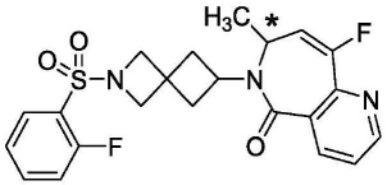
[1164] 

[1165] 外消旋体

[1166] 以及实施例301

[1167] 9-氟-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮的制造

[1168] [化学式74]

[1169] 

[1170] 外消旋体

[1171] 使6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5,9-二酮80mg溶解于氯仿2mL中,加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫0.166mL。于50℃搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和氢化钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50～35/65～30/70)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到9,9-二氟-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮34mg(收率为40%)。

[1172] MS(ESI)m/z:466[M+H]$^+$

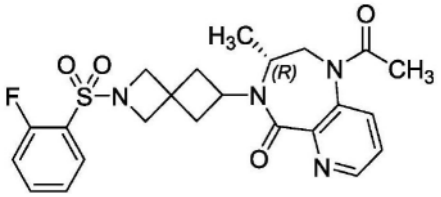
[1173] 另外,以无色粉末的形态得到9-氟-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮9mg(收率为11%)。

[1174] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

[1175] 实施例302

[1176] (3R)-1-乙酰基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1177] [化学式75]

[1178] 

[1179] 将(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮15mg溶解于氯仿1mL中,加入N,N-二异丙基乙基胺

18.1μL,进行冰冷却。向反应混合物中加入乙酰氯5.0μL,于室温搅拌1小时。向反应混合物中补加乙酰氯2.5μL,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~95/5)对所得到的残余物进行纯化后,再次利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物10.7mg(收率为65%)。

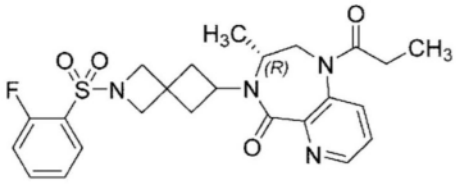
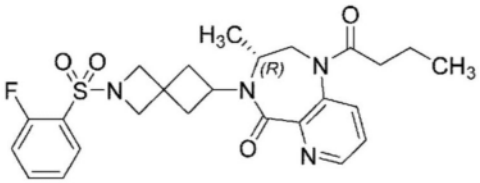
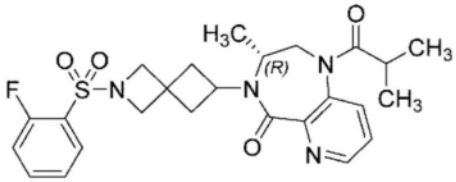
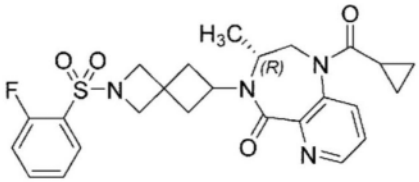
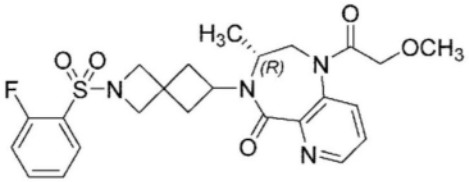
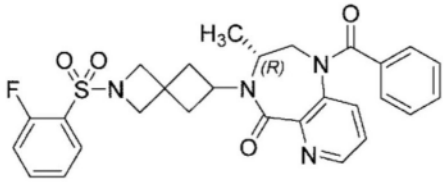
[1180] MS(ESI)m/z:473$[M+H]^+$

[1181] 实施例303~308:

[1182] 将对应的原料化合物与实施例302同样地实施处理,得到下述表23中记载的化合物。

[1183] [表23]

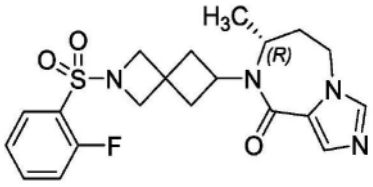
[1184]

实施例	结构式	物性值等
303		MS(ESI) m/z;487 [M+H]+
304		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
305		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
306		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
307		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
308		MS(ESI) m/z;535 [M+H]+

[1185] 实施例309

[1186] (7R)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮

[1187] [化学式76]

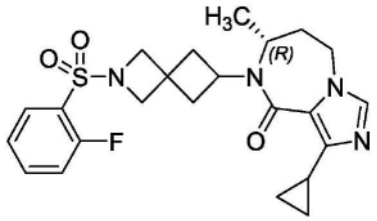
[1188] 

[1189] 以及实施例310

[1190] (7R)-1-环己基-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,

7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮的制造

[1191] [化学式77]

[1192] 

[1193] 使(7R)-1-溴-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮100mg、环丙烷硼酸25.9mg、双(三环己基膦)二氯化钯14.8mg、磷酸钾85.4mg悬浮于甲苯2mL、水0.4mL中,于110℃搅拌7小时。

[1194] 向反应混合物中补加环丙烷硼酸25.9mg、双(三环己基膦)二氯化钯14.8mg、磷酸钾85.4mg,于110℃搅拌4小时。将反应混合物恢复至室温,加入水,利用氯仿进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入环丙基三氟硼酸钾44.6mg、乙酸钯6.8mg、丁基二-1-金刚烷基膦7.2mg、碳酸铯131mg,使其悬浮于甲苯2mL、水0.3mL中。于110℃搅拌8小时。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30～40/60)进行纯化后,利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0～94/6)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(7R)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮5.4mg(收率为6.4%)。

[1195] MS(ESI)m/z:419$[M+H]^+$

[1196] 另外,再次利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0～90/10)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(7R)-1-环己基-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮3.2mg(收率为3.5%)。

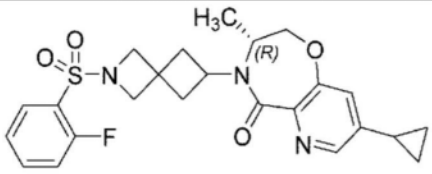
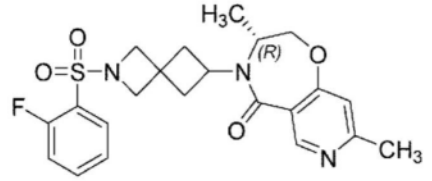
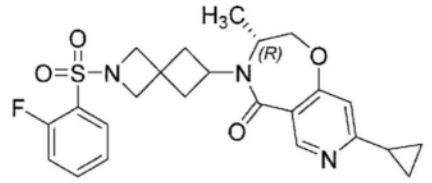
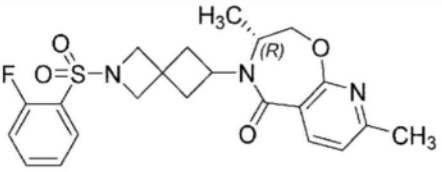
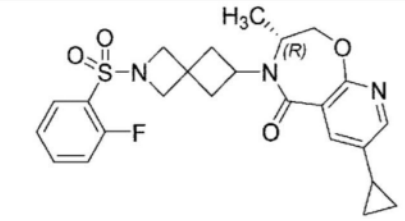
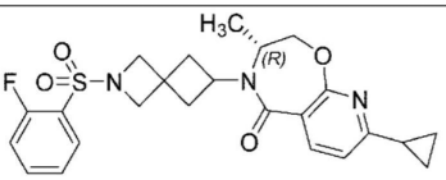
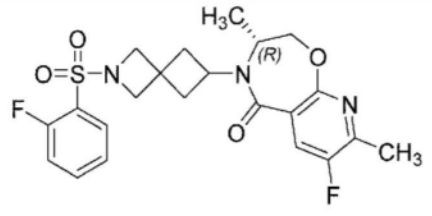
[1197] MS(ESI)m/z:459$[M+H]^+$

[1198] 实施例311～330:

[1199] 将对应的原料化合物、试剂与实施例310同样地实施处理,得到下述表24中记载的化合物。

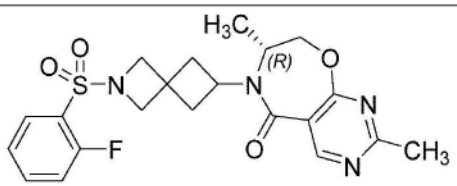
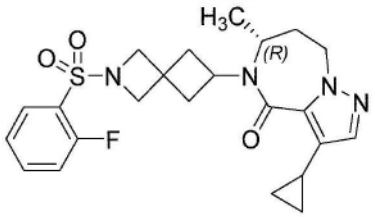
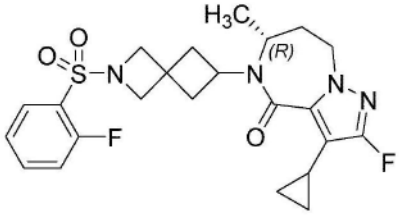
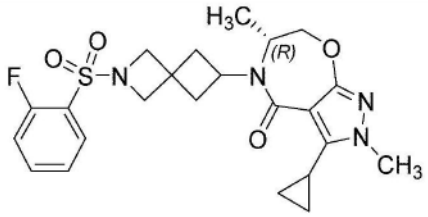
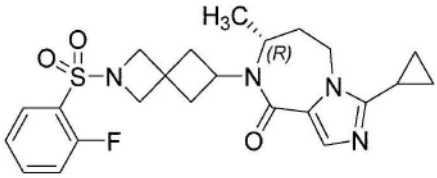
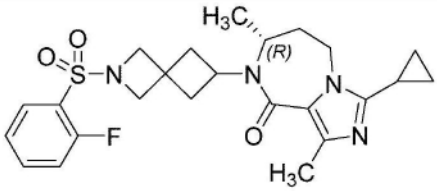
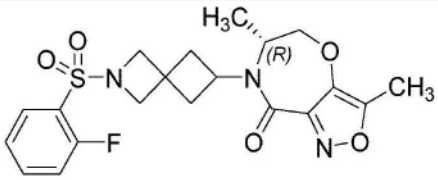
[1200] [表24-1]

[1201]

实施例	结构式	物性值等
311		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
312		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
313		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
314		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
315		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
316		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
317		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+

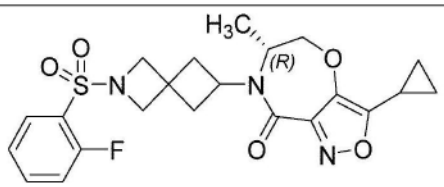
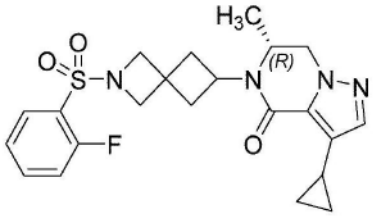
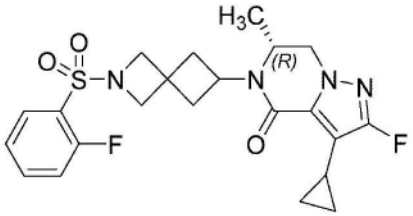
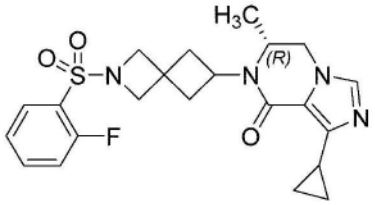
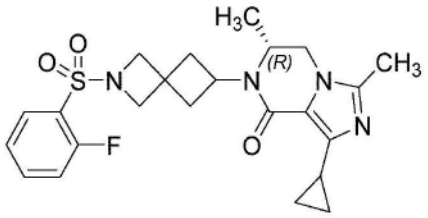
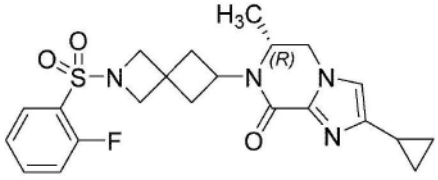
[1202] [表24-2]

[1203]

318		MS(ESI) m/z;447 [M+H]+
319		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
320		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
321		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
322		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
323		MS(ESI) m/z;473 [M+H]+
324		MS(ESI) m/z;436 [M+H]+

[1204] [表24-3]

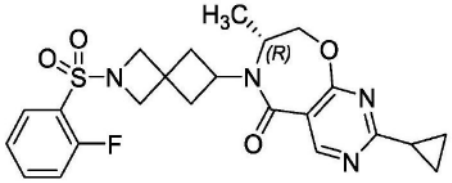
[1205]

325		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
326		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
327		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
328		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
329		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
330		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+

[1206] 实施例331

[1207] (7R)-2-环丙基-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1208] [化学式78]

[1209] 

[1210] 向(7R)-2-氯-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮91mg、[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基

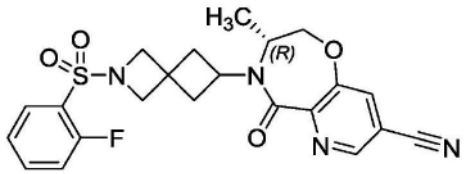
氨基)-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯甲磺酸盐10mg的四氢呋喃2mL的混合物中,在氮气氛下加入0.5mol/L(环丙基)溴化锌四氢呋喃溶液0.80mL,于60℃搅拌1.5小时。向反应混合物中加入[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯甲磺酸盐22mg、0.5mol/L(环丙基)溴化锌四氢呋喃溶液0.80mL,于60℃搅拌30分钟。将反应混合物恢复至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~20/80)对所得到的残余物进行纯化后,使用己烷-乙酸乙酯进行重结晶。滤取固体,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物46mg(收率为50%)。

[1211] MS(ESI)m/z:473[M+H]$^+$

[1212] 实施例332

[1213] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-8-甲腈的制造

[1214] [化学式79]

[1215] 

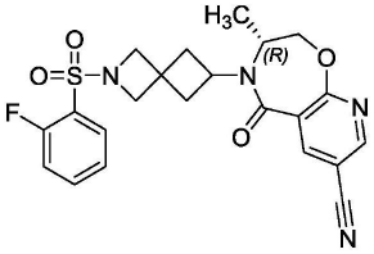
[1216] 使(3R)-8-溴-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮94mg、氰化锌32mg、四(三苯基膦)钯21mg悬浮于二甲基甲酰胺2mL中,于110℃搅拌11小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤。对滤液进行浓缩,使所得到的残余物溶解于二甲基甲酰胺2mL中,加入氰化锌97mg、四(三苯基膦)钯42mg,于120℃搅拌1.5小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤。对滤液进行浓缩,使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,通过碱性HPLC制备(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)来进行纯化后,再次利用硅胶色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物13mg(收率为15%)。

[1217] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[1218] 实施例333

[1219] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-7-甲腈的制造

[1220] [化学式80]

[1221] 

[1222] 向20mL茄形瓶中装入(3R)-7-溴-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮50.0mg、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物16mg、锌5.3mg,加入二甲基甲酰胺1mL。向反应混合物中加入氰化锌58mg后,于140℃加热搅拌20小时。将反应混合物恢复至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯并进行分液。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,通过反相HPLC制备(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)来进行纯化,由此以淡黄色粉末的形态得到标题化合物8.3mg(收率为19%)。

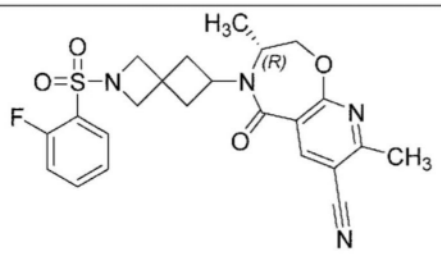
[1223] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[1224] 实施例334:

[1225] 将对应的原料化合物与实施例333同样地实施处理,得到下述表25中记载的化合物。

[1226] [表25]

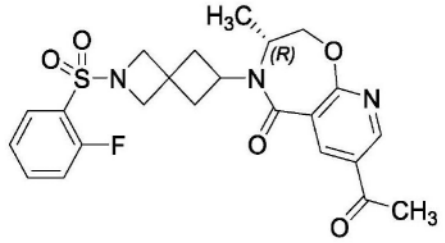
[1227]

实施例	结构式	物性值等
334		MS(ESI) m/z:471 [M+H]+

[1228] 实施例335

[1229] (3R)-8-乙酰基-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1230] [化学式81]

[1231] 

[1232] 使(3R)-8-溴-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮120mg、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡0.119mL、四

(三苯基膦)钯27mg溶解于1,4-二氧杂环己烷3mL中,于100℃搅拌9小时。冷却至室温后,向反应液中加入1mol/L盐酸水溶液0.5mL,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化,由此以黄色粉末的形态得到标题化合物26mg(收率为23%)。

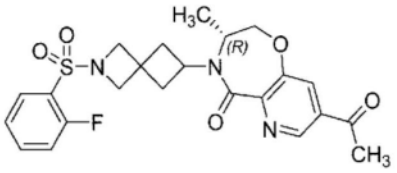
[1233] MS(ESI)m/z:474[M+H]+

[1234] 实施例336:

[1235] 将对应的原料化合物与实施例335同样地实施处理,得到下述表26中记载的化合物。

[1236] [表26]

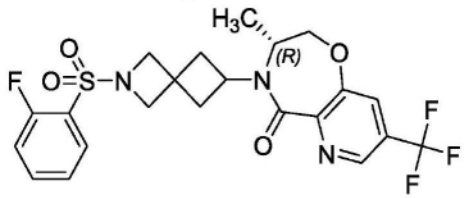
[1237]

实施例	结构式	物性值等
336		MS(ESI) m/z:474 [M+H]+

[1238] 实施例337

[1239] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1240] [化学式82]

[1241] 

[1242] (1)使(3R)-8-溴-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮150mg、碘化钠88mg、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺84mg悬浮于1,4-二氧杂环己烷3mL中,加入碘化铜5.6mg。将反应混合物于110℃搅拌1.5小时。将反应混合物恢复至室温,利用乙酸乙酯进行稀释,滤去不溶物,向滤液中加入1mol/L盐酸水溶液,进行洗涤。分离有机层,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30~20/80)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-碘-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮42mg(收率为26%)。

[1243] MS(ESI)m/z:558[M+H]+

[1244] (2)使上述(1)中得到的(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-8-碘-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮40mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺2mL中,加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯69mg、碘化铜41mg,于110℃搅拌1小时。向反应液中补加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯138mg、碘化铜82mg,于110℃搅拌3小时。

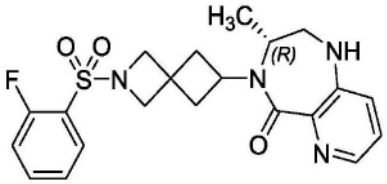
进一步向反应液中补加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯138mg、碘化铜82mg,于110℃搅拌3小时。将反应混合物恢复至室温,加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30~25/75)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物17mg(收率为47%)。

[1245] MS(ESI)m/z:500[M+H]$^+$

[1246] 实施例338

[1247] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1248] [化学式83]

[1249] 

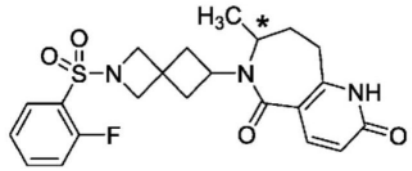
[1250] 将(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯280mg溶解于二氯甲烷3mL中,加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯107μL,于室温搅拌6小时。对反应混合物进行减压浓缩。将所得到的残余物溶解于甲醇中,加入饱和碳酸氢钠水溶液,搅拌5分钟。向反应混合物中加入氯仿并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=97/3~90/10)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物134mg(收率为59%)。

[1251] MS(ESI)m/z:431[M+H]$^+$

[1252] 实施例339

[1253] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,7,8,9-四氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-2,5-二酮

[1254] [化学式84]

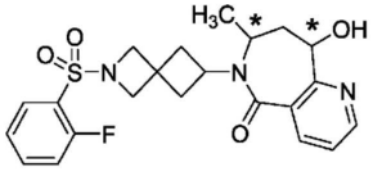
[1255] 

外消旋体

[1256] 以及实施例340

[1257] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-9-羟基-7-甲基-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮的制造

[1258] [化学式85]

[1259] 

4种非对映异构体混合物

[1260] 使6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1-氧代-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-1-鎓-5-酮245mg溶解于乙酸酐3mL中,于80℃搅拌1小时。对反应混合物进行浓缩,使所得到的残余物溶解于甲醇3mL中,加入碳酸钾91mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用氯仿对水层进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~20/80,接着氯仿/甲醇=90/10)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,7,8,9-四氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-2,5-二酮90mg(2阶段收率为37%)。

[1261] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

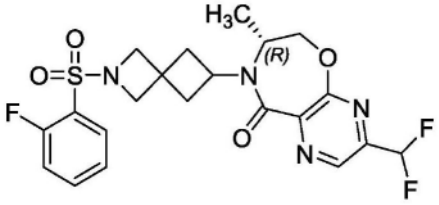
[1262] 同时,以无色粉末的形态得到6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-9-羟基-7-甲基-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮135mg(非对映异构体混合比为65:35,2阶段收率为55%)。

[1263] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

[1264] 实施例341

[1265] (7R)-3-(二氟甲基)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-9-酮的制造

[1266] [化学式86]

[1267] 

[1268] 在50mL茄形瓶中称取(7R)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6,7-二氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-9-酮150mg,加入二甲基亚砜2.0mL并溶解。接着加入水0.80mL、双(二氟甲烷亚磺酸)锌250mg、及三氟乙酸35μL。接着加入叔丁基过氧化氢70%水溶液250μL,于室温下搅拌2小时。然后于50℃加热搅拌145分钟。将反应液冷却至室温后,补加添加双(二氟甲烷亚磺酸)锌226mg、及叔丁基过氧化氢70%水溶液200μL,于50℃加热搅拌4小时。向反应液中加入亚硫酸氢钠水溶液、饱和氯化铵、饱和碳酸氢钠水溶液、及饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对滤液进行浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对所得到的175mg淡黄色油状物进行纯化,由此以淡黄色无定形固体的形态得到标题化合物与(7R)-2-(二氟甲基)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-9-酮的混合物(含有

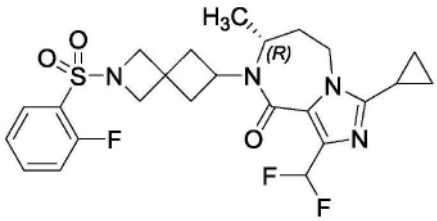
比率为92:8)37.3mg(收率为21%)。

[1269] MS(ESI)m/z:483[M+H]$^+$

[1270] 实施例342

[1271] (7R)-3-环丙基-1-(二氟甲基)-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮的制造

[1272] [化学式87]

[1273] 

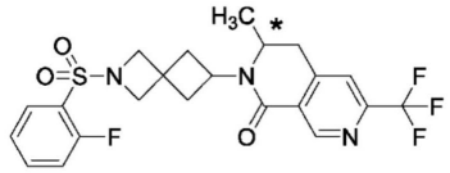
[1274] 使(7R)-3-环己基-8-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂䓬-9-酮125mg、二氟甲烷亚磺酸锌201mg悬浮于二甲基亚砜2mL中,加入叔丁基过氧化氢0.19mL,于50℃搅拌3小时。向反应液中补加二氟甲烷亚磺酸锌201mg、叔丁基过氧化氢0.19mL,于50℃搅拌3小时。升温至70℃,搅拌7小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯萃取3次。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~85/15)对所得到的残余物进行纯化后,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物7mg(收率为5%)。

[1275] MS(ESI)m/z:509[M+H]$^+$

[1276] 实施例343

[1277] 2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-6-(三氟甲基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1-酮的制造

[1278] [化学式88]

[1279] 

外消旋体

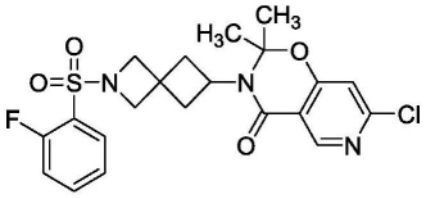
[1280] 使2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺179mg溶解于乙醇3mL中,加入4-[(E)-丙-1-烯基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯120mg,于50℃搅拌4小时。升温至90℃,搅拌1小时。冷却至室温后,对反应混合物进行减压浓缩,使所得到的残余物溶解于N-甲基吡咯烷酮2mL中,于130℃搅拌3.5小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入氯化铵水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=67/33~33/67)对所得到的残余物进行纯化,由此以浅黄色粉末的形态得到标题化合物69.7mg(收率为31%)。

[1281] MS(ESI)m/z:484[M+H]$^+$

[1282] 实施例344

[1283] 7-氯-3-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2,2-二甲基-吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-4-酮的制造

[1284] [化学式89]

[1285] 

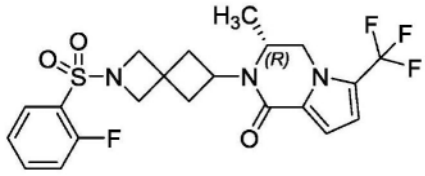
[1286] 在20mL茄形瓶中称取(3R)-8-氯-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮121mg,加入N,N-二甲基甲酰胺2.0mL及乙醇100μL。在冰冷却条件下加入氢化钠(60%)21.8mg,在冰冷却条件下搅拌50分钟。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液及饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=65/35~35/65)对所得到的177mg的无色油状物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物11.6mg(收率为10%)。

[1287] MS(ESI)m/z:466/468$[M+H]^+$

[1288] 实施例345

[1289] (3R)-2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-6-(三氟甲基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的制造

[1290] [化学式90]

[1291] 

[1292] (1)使1-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-5-(三氟甲基)吡咯-2-甲酸乙酯20mg溶解于二氯甲烷1mL中,加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯12.2mg,于室温搅拌1小时。对反应混合物进行减压浓缩,由此得到1-[(2R)-2-氨基丙基]-5-(三氟甲基)吡咯-2-甲酸乙酯三氟甲磺酸盐的粗产物。

[1293] (2)使上述(1)中得到的1-[(2R)-2-氨基丙基]-5-(三氟甲基)吡咯-2-甲酸乙酯三氟甲磺酸盐的粗产物、2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-酮17.7mg溶解于二氯甲烷1mL中,加入三乙基胺9.2μL。向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠17.5mg、乙酸3.8μL,于室温搅拌3小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于乙醇1mL中,于100℃搅拌2小时。将反应混合物恢复至室温,利用二甲基亚砜进行稀释,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物13mg(收率为50%)。

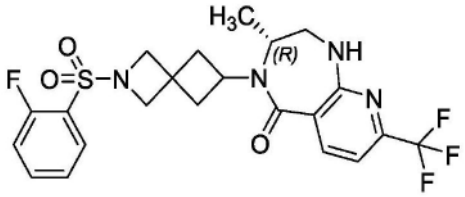
[1294] MS(ESI)m/z:472$[M+H]^+$

[1295] 实施例346

[1296] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-8-(三氟甲

基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮的制造

[1297] [化学式91]

[1298] 

[1299] 向10mL茄形瓶中装入(3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-5-氧代-8-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-1-甲酸叔丁酯82.1mg,使其溶解于二氯甲烷1mL中。于室温下加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.030mL,搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~30/70)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物51.0mg(收率为76%)。

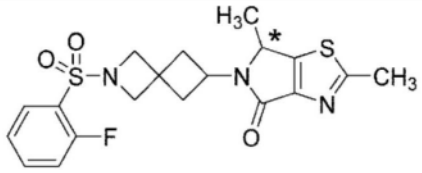
[1300] MS(ESI)m/z:499[M+H]$^+$

[1301] 实施例347

[1302] 将对应的原料化合物与实施例170同样地实施处理,得到下述表27中记载的化合物。

[1303] [表27]

[1304]

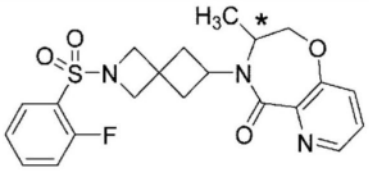
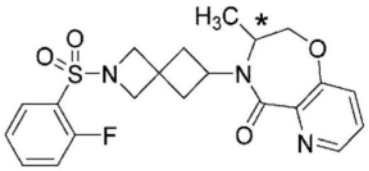
实施例	结构式	物性值等
347	 外消旋体	MS(ESI) m/z:422 [M+H]+

[1305] 实施例348~365:

[1306] 利用手性高效液相色谱法(手性HPLC)或手性超临界流体色谱法(手性SFC)对各个前述实施例中制造的外消旋混合物或非对映异构体混合物进行拆分,由此得到下述表28中记载的化合物。

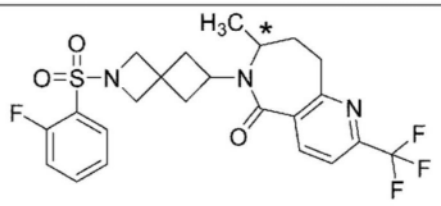
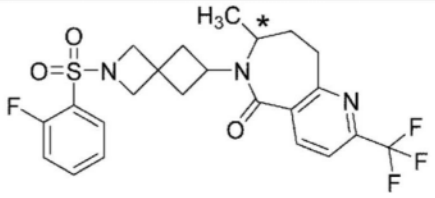
[1307] [表28-1]

[1308]

实施例	物性值等	结构式 分析条件等
348	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+	 单一的对映异构体 柱：DAICEL CHIRALPAK IG－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（70/30/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：UV 291nm 保留时间（分钟）：9．194
349	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+	 与实施例348相反的单一的对映异构体 柱：DAICEL CHIRALPAK IG－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（70/30/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：UV 291nm 保留时间（分钟）：12．863

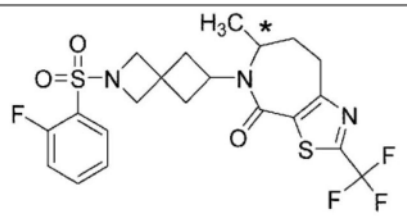
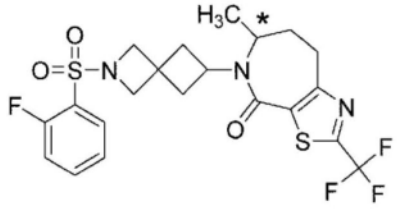
[1309] [表28-2]

[1310]

350	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+	 单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IF-3（4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（95/5/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 267．0nm 保留时间（分钟）：9．788
351	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+	 与实施例350相反的单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IF-3（4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（95/5/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 267．0nm 保留时间（分钟）：12．360

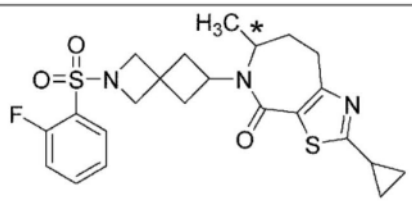
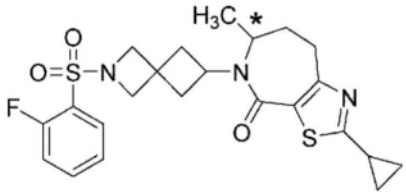
[1311] [表28-3]

[1312]

352	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+	 单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IG－3（4．6×150mm） 流动相：甲醇/乙腈/二乙基胺 （90/10/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 267．0nm 保留时间（分钟）：9．984
353	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+	 与实施例352相反的单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IG－3（4．6×150mm） 流动相：甲醇/乙腈/二乙基胺 （90/10/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 267．0nm 保留时间（分钟）：13．213

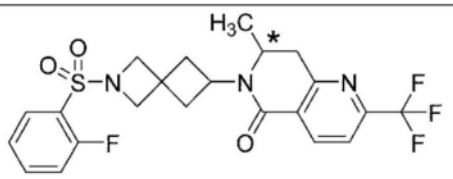
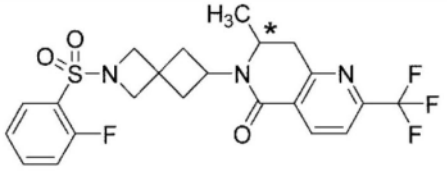
[1313] [表28-4]

[1314]

354	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+	 单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IE－3（4．6×150mm） 流动相：乙醇/乙腈/二乙基胺 （93/7/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 274．0nm 保留时间（分钟）：11．335
355	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+	 与实施例354相反的单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IE－3（4．6×150mm） 流动相：乙醇/乙腈/二乙基胺 （93/7/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 274．0nm 保留时间（分钟）：13．297

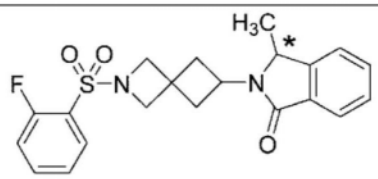
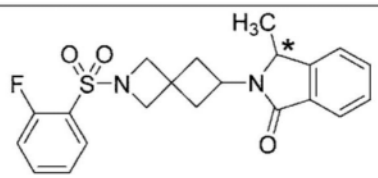
[1315] [表28-5]

[1316]

356	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+	 单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IG－3（4．6×150mm） 流动相：甲醇/乙腈/二乙基胺 （90/10/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 275．0nm 保留时间（分钟）：12．122
357	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+	 与实施例351相反的单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IG－3（4．6×150mm） 流动相：甲醇/乙腈/二乙基胺 （90/10/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 275．0nm 保留时间（分钟）：8．444

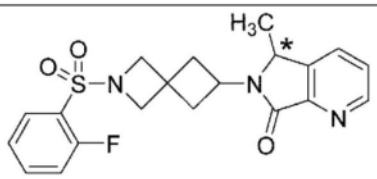
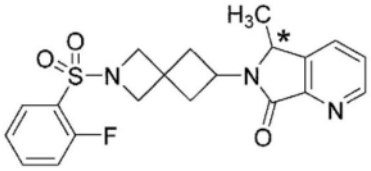
[1317] [表28-6]

[1318]

358	MS(ESI) m/z;401 [M+H]+	 单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IA－3（3μm，4.6×150mm） 流动相：己烷/乙醇（40/60） 流速：0.5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：11.844
359	MS(ESI) m/z;401 [M+H]+	 与实施例358相反的单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IA－3（3μm，4.6×150mm） 流动相：己烷/乙醇（40/60） 流速：0.5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：13.789

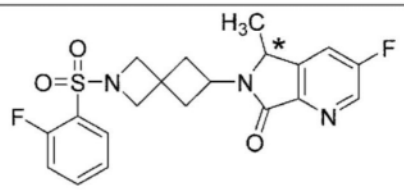
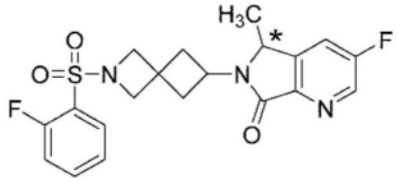
[1319] 表28-7]

[1320]

360	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+	 单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IC－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（50/50/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：12．161
361	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+	 与实施例360相反的单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IC－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（50/50/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：13．783

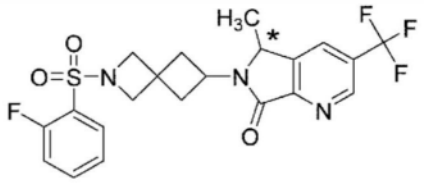
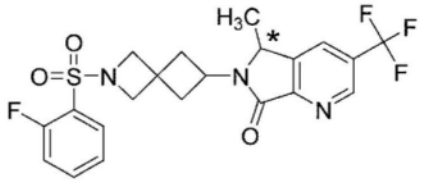
[1321] [表28-8]

[1322]

362	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+	 单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IC－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（60/40/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：12．326
363	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+	 与实施例362相反的单一的对映异构体 柱：CHIRALPAK IC－3（3μm，4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/甲醇/二乙基胺（60/40/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：200～400nm 保留时间（分钟）：13．974

[1323] [表28-9]

[1324]

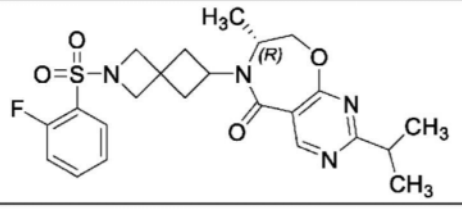
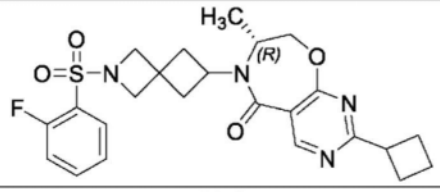
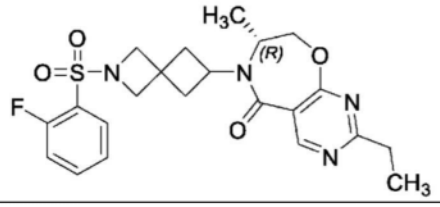
364	MS(ESI) m/z;470 [M+H]+	 单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IA－3（4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/乙醇/二乙基胺（85/15/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 274．0nm 保留时间（分钟）：9．513
365	MS(ESI) m/z;470 [M+H]+	 与实施例364相反的单一的对映异构体
		柱：CHIRALPAK IA－3（4．6×150mm） 流动相：甲基叔丁基醚/乙醇/二乙基胺（85/15/0.1） 流速：0．5mL／min 温度：25℃ 分析通道：PDA 274．0nm 保留时间（分钟）：12．288

[1325] 实施例366～368：

[1326] 将对应的原料化合物与实施例1同样地实施处理，得到下述表29中记载的化合物。

[1327] [表29]

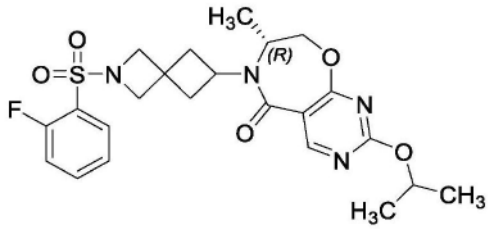
[1328]

实施例	结构式	物性值等
366		MS(ESI) m/z:474 [M+H]+
367		MS(ESI) m/z:487 [M+H]+
368		MS(ESI) m/z:461 [M+H]+

[1329] 实施例369

[1330] (7R)-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-丙烷-2-基氧基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1331] [化学式92]

[1332] 

[1333] 使(7R)-2-氯-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮80mg溶解于N,N-二甲基甲酰胺1.7mL中,在冰冷却条件下,加入2-丙醇26.2μL、氢化钠(60%)13.7mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液后,利用乙酸乙酯进行萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40~20/80)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到(7R)-6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-2-丙烷-2-基氧基-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮34mg(收率为40%)。

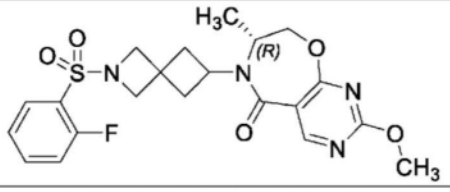
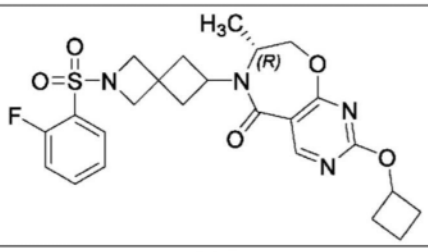
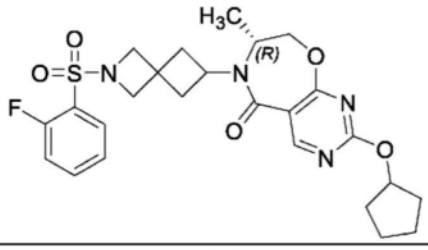
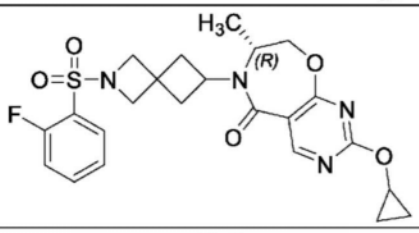
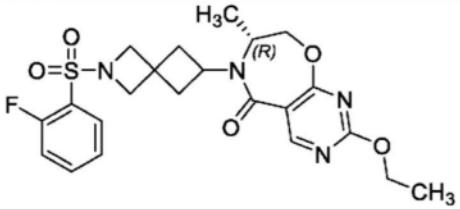
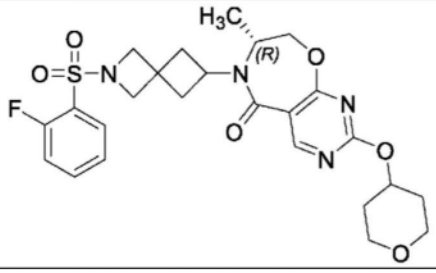
[1334] MS(ESI)m/z:491$[M+H]^+$

[1335] 实施例370~379:

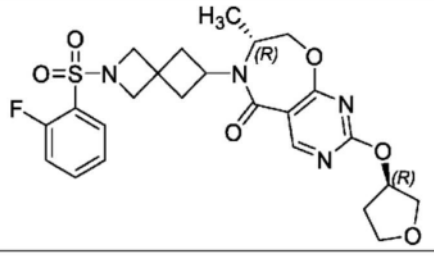
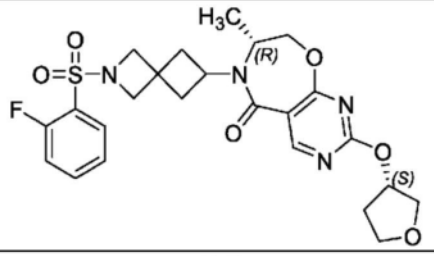
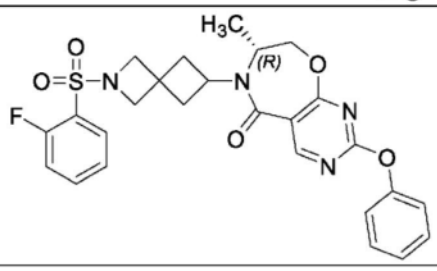
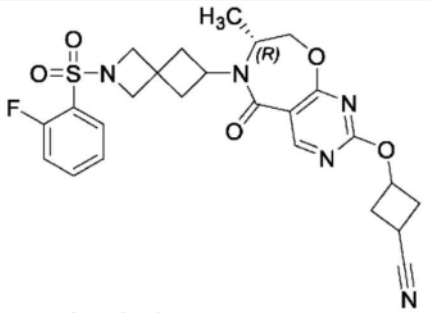
[1336] 将对应的原料化合物与实施例369同样地实施处理,得到下述表30中记载的化合物。

[1337] [表30]

[1338]

实施例	结构式	物性值等
370		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
371		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
372		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
373		MS(ESI) m/z;489 [M+H]+
374		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
375		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+

[1339]

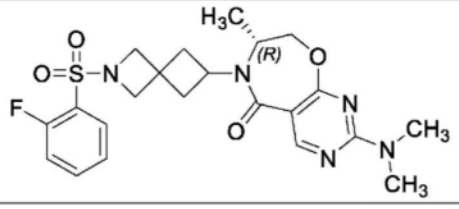
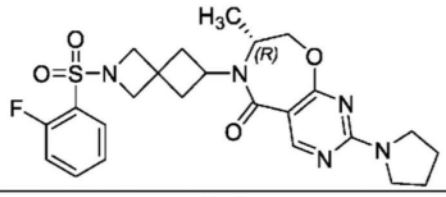
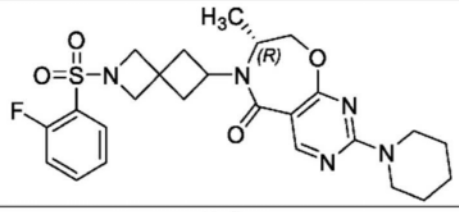
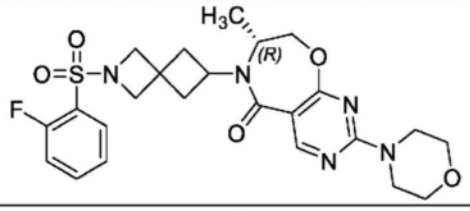
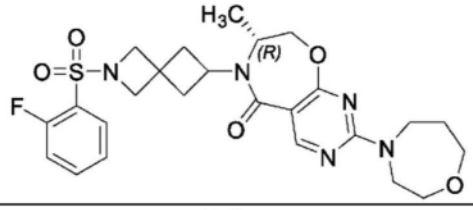
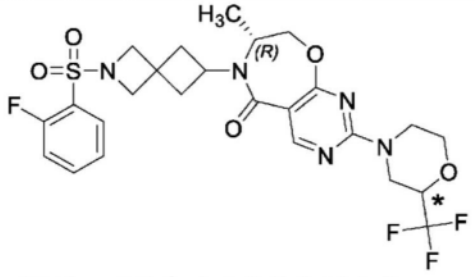
376		MS(ESI) m/z:519 [M+H]+
377		MS(ESI) m/z:519 [M+H]+
378		MS(ESI) m/z:525 [M+H]+
379	 环丁基的相对构型为顺式、反式的混合物	MS(ESI) m/z:528 [M+H]+

[1340] 实施例380～412：

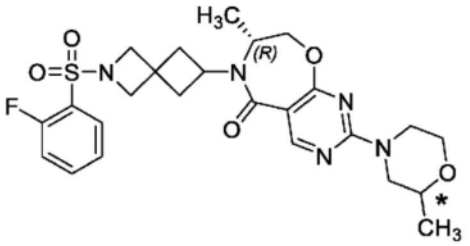
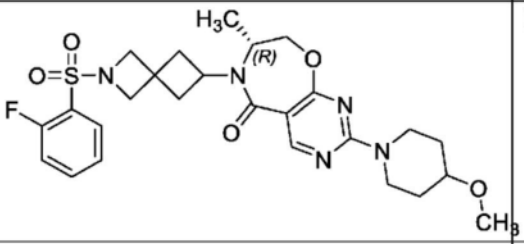
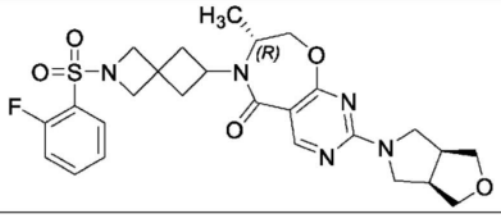
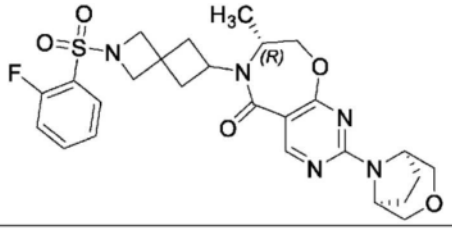
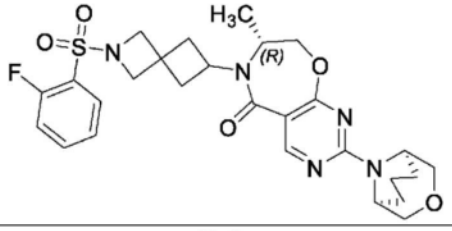
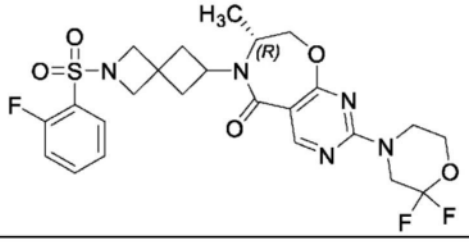
[1341] 将对应的原料化合物与实施例168同样地实施处理，得到下述表31中记载的化合物。

[1342] [表31]

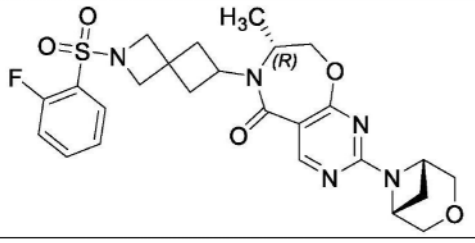
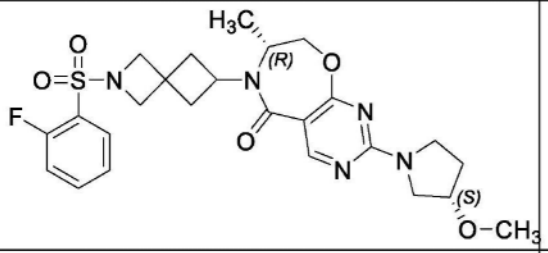
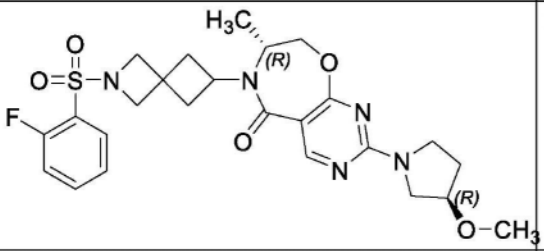
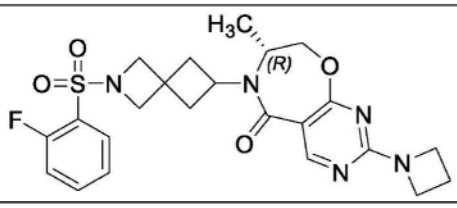
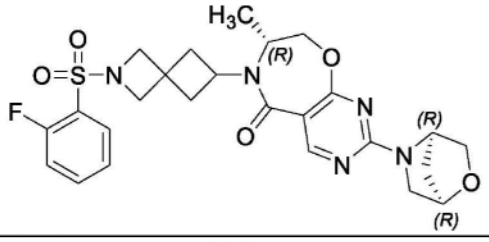
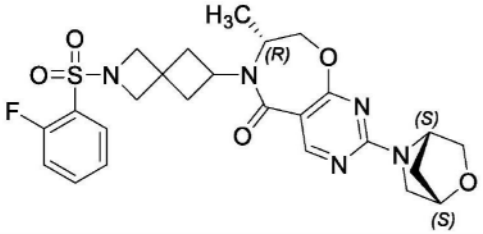
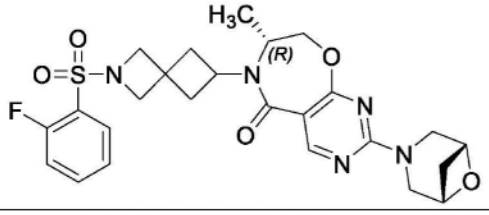
[1343]

实施例	结构式	物性值等
380		MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
381		MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
382		MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
383		MS(ESI) m/z;518 [M+H]+
384		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
385	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;586 [M+H]+

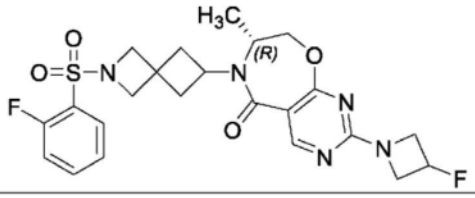
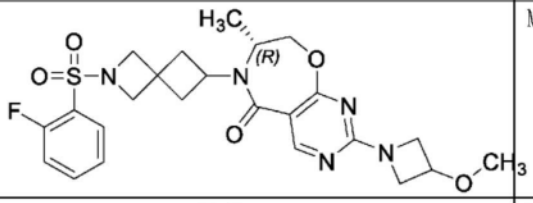
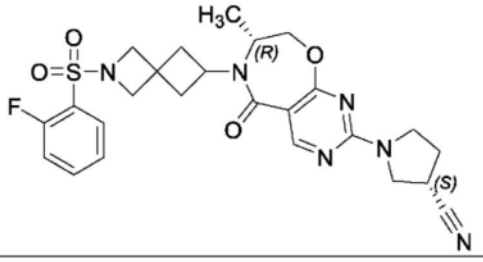
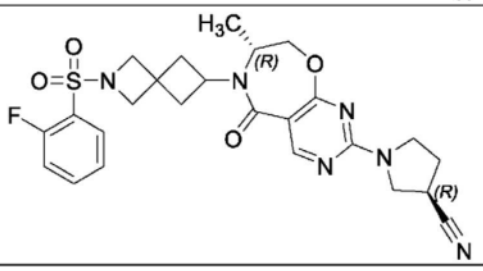
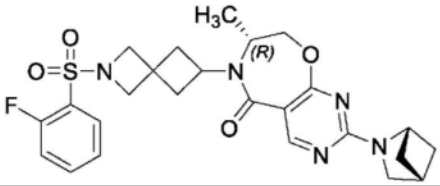
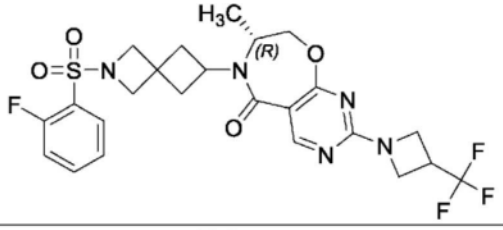
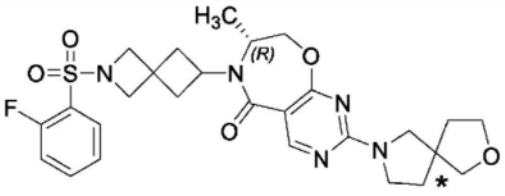
[1344]

386	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
387		MS(ESI) m/z;546 [M+H]+
388		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
389		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
390		MS(ESI) m/z;558.5 [M+H]+
391		MS(ESI) m/z;554 [M+H]+

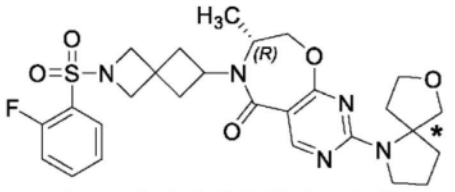
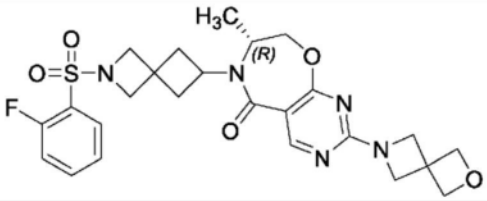
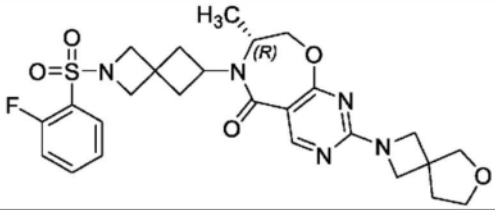
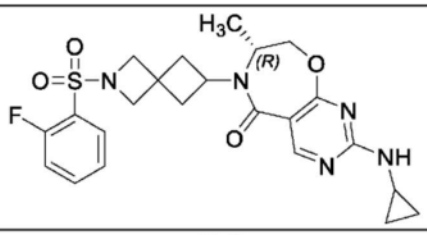
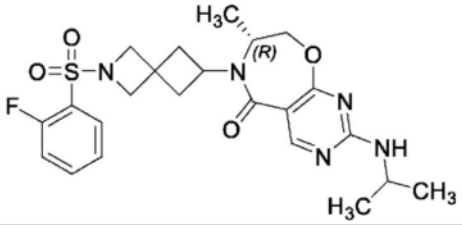
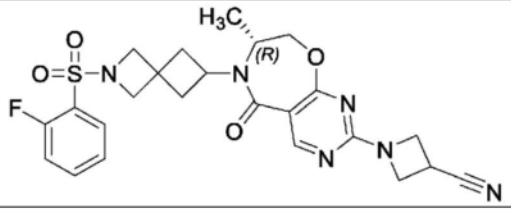
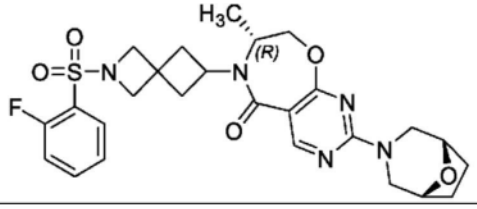
[1345]

392		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
393		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
394		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
395		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+
396		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
397		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
398		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+

[1346]

399		MS(ESI) m/z;506 [M+H]+
400		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
401		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+
402		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+
403		MS(ESI) m/z;514 [M+H]+
404		MS(ESI) m/z;556 [M+H]+
405	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;558 [M+H]+

[1347]

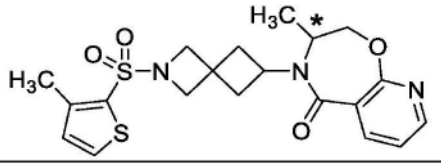
406	 （3R），2种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;558 [M+H]+
407		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
408		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
409		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+
410		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
411		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+
412		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+

[1348] 实施例413

[1349] 将对应的原料化合物与实施例70同样地实施处理,得到下述表32中记载的化合物。

[1350] [表32]

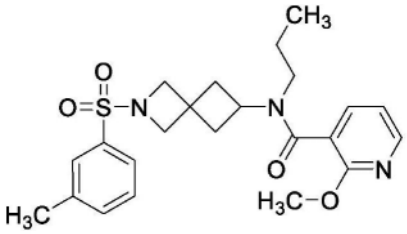
[1351]

413		MS(ESI) m/z;434 [M+H]+

[1352] 实施例414

[1353] 2-甲氧基-N-[2-(3-甲基苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-丙基吡啶-3-甲酰胺的制造

[1354] [化学式93]

[1355] 

[1356] 向N-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-甲氧基-N-丙基吡啶-3-甲酰胺50mg的二氯甲烷1.5mL混合物中加入3-甲基苯磺酰氯0.0376mL及三乙基胺0.072mL,于室温搅拌2小时。对反应混合物进行减压浓缩后,在甲醇中稀释,加入1M盐酸进行中和后,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40～30/70)进行纯化,由此以无色粘性体的形态得到标题化合物51.4mg(收率为67.1%)。

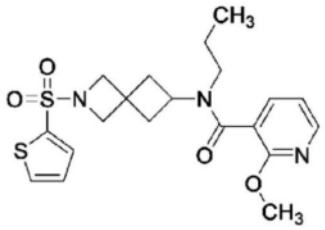
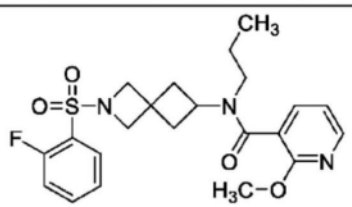
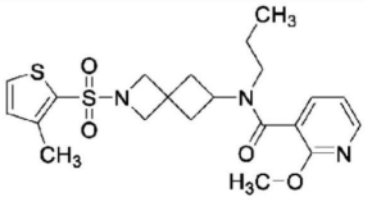
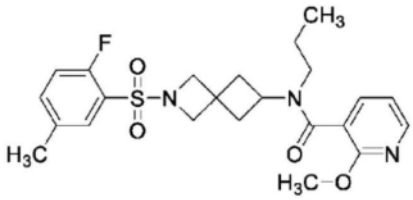
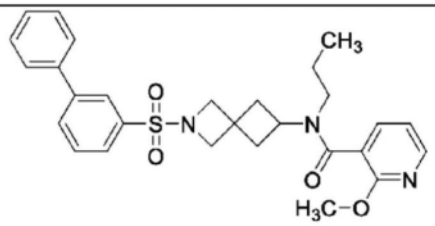
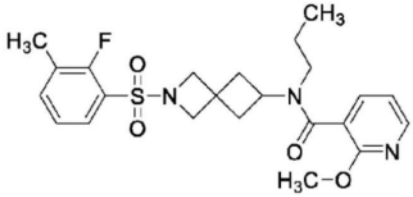
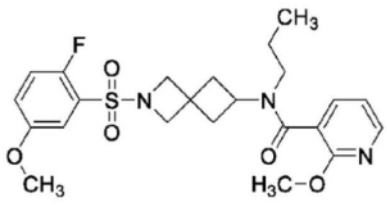
[1357] MS(ESI)m/z:444[M+H]$^+$

[1358] 实施例415～421

[1359] 将对应的原料化合物与实施例414同样地实施处理,得到下述表33中记载的化合物。

[1360] [表333]

[1361]

实施例	结构式	物性值等
415		MS(ESI) m/z; 436 [M+H]+
416		MS(ESI) m/z; 448 [M+H]+
417		MS(ESI) m/z; 450 [M+H]+
418		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
419		MS(ESI) m/z; 506 [M+H]+
420		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
421		MS(ESI) m/z; 478 [M+H]+

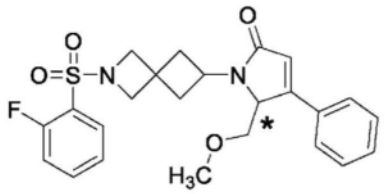
[1362] 实施例422

[1363] 将对应的原料化合物与实施例45同样地实施处理,得到下述表34中记载的化合

物。

[1364] [表34]

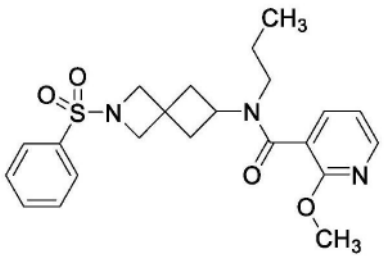
[1365]

实施例	结构式	物性值等
422	 外消旋体	MS(ESI) m/z; 457 [M+H]+

[1366] 实施例423

[1367] N-[2-(苯磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-甲氧基-N-丙基吡啶-3-甲酰胺的制造

[1368] [化学式94]

[1369] 

[1370] 向2-(苯磺酰基)-N-丙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺74.8mg及2-甲氧基吡啶-3-甲酸55.0mg的N,N-二甲基甲酰胺1.0mL混合物中加入HATU133mg及二异丙基乙基胺150μL,于室温搅拌1小时45分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取,对有机层进行浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40～30/70)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物94.6mg(收率为87%)。

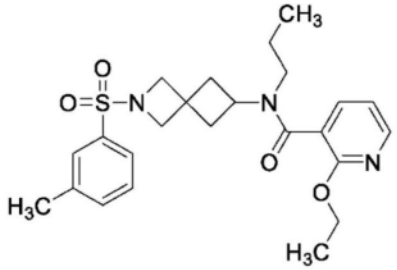
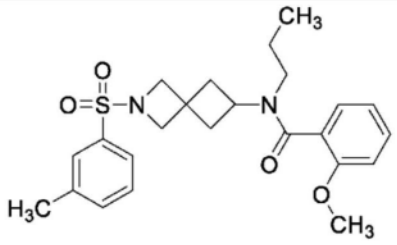
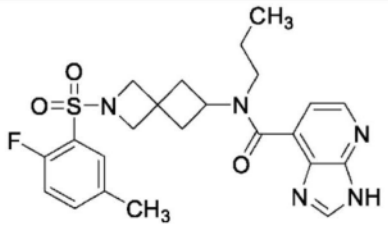
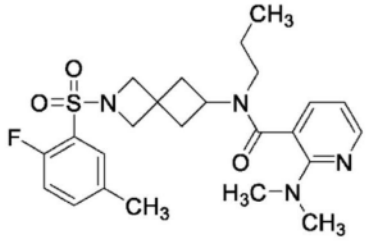
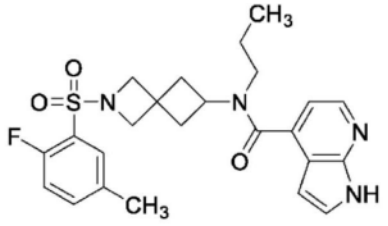
[1371] MS(ESI)m/z:430[M+H]$^+$

[1372] 实施例424～431

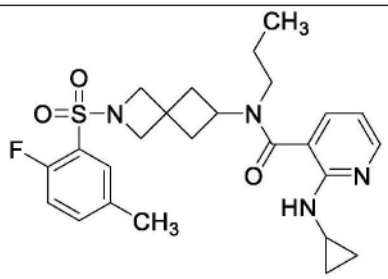
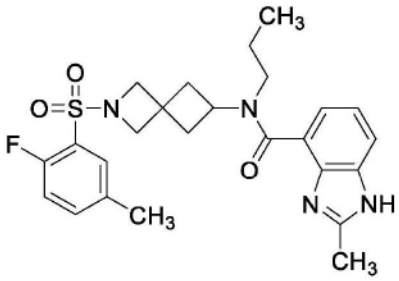
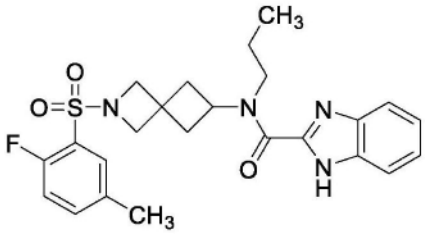
[1373] 将对应的原料化合物与实施例423同样地实施处理,得到下述表35中记载的化合物。

[1374] [表35]

[1375]

实施例	结构式	物性值等
424		MS(ESI) m/z; 458 [M+H]+
425		MS(ESI) m/z; 443 [M+H]+
426		MS(ESI) m/z; 472 [M+H]+
427		MS(ESI) m/z; 475 [M+H]+
428		MS(ESI) m/z; 471 [M+H]+

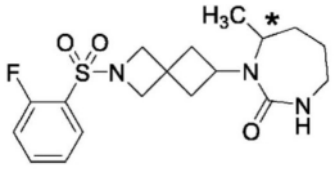
[1376]

429		MS(ESI) m/z; 487 [M+H]+
430		MS(ESI) m/z; 485 [M+H]+
431		MS(ESI) m/z; 471 [M+H]+

[1377] 实施例432

[1378] 1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,3-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1379] [化学式95]

[1380] 

外消旋体

[1381] 向4-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]戊烷-1,4-二胺30mg的N,N-二甲基甲酰胺0.42mL溶液中加入二异丙基乙基胺0.044mL及羰基二咪唑15.1mg,于室温搅拌1小时后,向反应混合物中加入羰基二咪唑9.6mg,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉体的形态得到标题化合物5.3mg(收率为16%)。

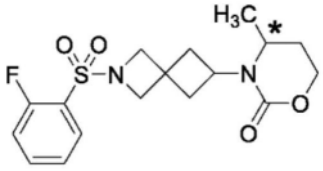
[1382] MS(ESI)m/z:382[M+H]$^+$

[1383] 实施例433

[1384] 3-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4-甲基-1,3-氧氮杂己环-

2-酮的制造

[1385] [化学式96]

[1386] 

外消旋体

[1387] (1)向2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺100mg及4-羟基-2-丁酮48.9mg的二氯甲烷1.85mL混合物中加入乙酸0.021mL及三乙酰氧基硼氢化钠133.3mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩,由此得到3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁烷-1-醇的粗产物。

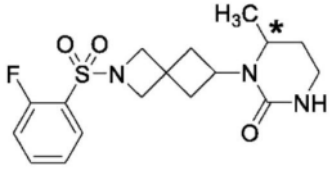
[1388] (2)向上述(1)中得到的3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁烷-1-醇的粗产物的二氯甲烷1.85mL溶液中加入三乙基胺0.154mL及羰基二咪唑120mg,于室温搅拌1小时后,加入二甲基氨基吡啶9.0mg,于室温搅拌一整夜。对反应液进行减压浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~98/2)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物115mg(2阶段收率为78%)。

[1389] MS(ESI)m/z:369[M+H]$^+$

[1390] 实施例434

[1391] 1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-1,3-重氮基己环(diazinan)-2-酮的制造

[1392] [化学式97]

[1393] 

外消旋体

[1394] 向N-[3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁基]氨基甲酸苄酯250mg、羰基二咪唑133mg及三乙基胺0.20mL的四氢呋喃2.4mL混合物中加入10%钯碳50mg,在氢气氛下,于室温搅拌1小时30分钟。对反应体系内进行氮置换后,加入羰基二咪唑133mg及三乙基胺0.20mL,于室温搅拌1小时。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入二氯甲烷3.2mL及三乙基胺0.067mL,于室温搅拌1小时后,静置2天。对反应混合物进行减压浓缩后,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉体的形态得到标题化合物155mg(收率为87%)。

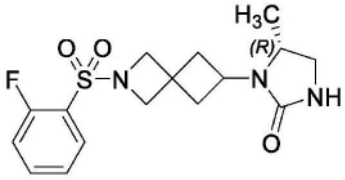
[1395] MS(ESI)m/z:368[M+H]$^+$

[1396] 实施例435

[1397] (5R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基咪唑烷-2-酮

的制造

[1398] [化学式98]

[1399] 

[1400] (1)向N-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]氨基甲酸苄酯200mg的四氢呋喃混合物中加入10％钯碳20mg,在氢气氛下,于室温搅拌1小时。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此得到(2R)-N2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]丙烷-1,2-二胺的粗产物。

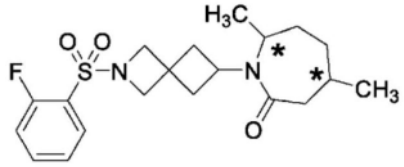
[1401] (2)向上述(1)中得到的(2R)-N2-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]丙烷-1,2-二胺的粗产物中加入二氯甲烷4.3mL、三乙基胺0.18mL及羰基二咪唑140mg,于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入二甲基氨基吡啶2.6mg,于室温搅拌一整夜。对反应混合物进行减压浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇＝100/0～95/5)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粘性体的形态得到标题化合物122mg(收率为76％)。

[1402] MS(ESI)m/z:354[M+H]$^+$

[1403] 实施例436

[1404] (4R＊,7S＊)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4,7-二甲基氮杂环庚烷-2-酮

[1405] [化学式99]

[1406] 

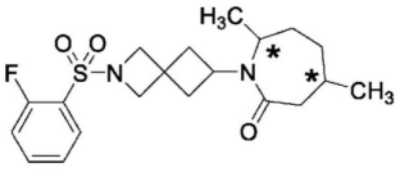
相对构型顺式 外消旋体

[1407] 以及

[1408] 实施例437

[1409] (4R＊,7R＊)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4,7-二甲基氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1410] [化学式100]

[1411] 

相对构型反式 外消旋体

[1412] (1)向2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺100mg、3-甲基-6-氧代庚酸87.8mg的二氯甲烷1.85mL混合物中加入乙酸0.021mL及三乙酰氧基硼氢化钠133.3mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入甲醇并搅拌后,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈＝90/10～60/40)对所得到的残余物进行纯化,由此得到6-[[2-

(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]-3-甲基庚酸的非对映异构体混合物。

[1413] (2)将上述(1)中得到的6-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]-3-甲基庚酸的非对映异构体混合物与实施例423同样地实施处理,对非对映异构体进行分离,由此得到标题化合物。

[1414] 实施例436(4R*,7S*)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4,7-二甲基氮杂环庚烷-2-酮40mg(2阶段收率为39%)

[1415] MS(ESI)m/z:395[M+H]$^+$

[1416] 实施例437(4R*,7R*)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4,7-二甲基氮杂环庚烷-2-酮47.3mg(2阶段收率为46%)

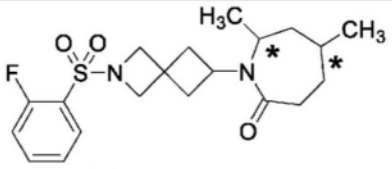
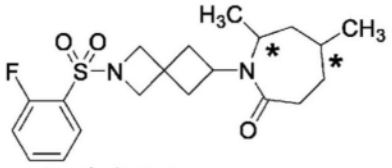
[1417] MS(ESI)m/z:395[M+H]$^+$

[1418] 实施例438~439

[1419] 将对应的原料化合物与实施例436及437同样地实施处理,得到下述表36中记载的化合物。

[1420] [表36]

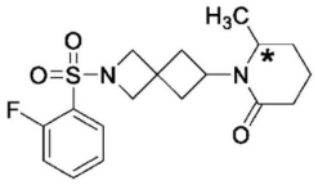
[1421]

实施例	结构式	物性值等
438	 反式 外消旋体	MS(ESI) m/z: 395 [M+H]+
439	 顺式 外消旋体	MS(ESI) m/z: 395 [M+H]+

[1422] 实施例440

[1423] 1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基哌啶-2-酮的制造

[1424] [化学式101]

[1425] 
外消旋体

[1426] 向2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺161mg及乙腈3.0mL混合物中加入5-氧代己酸乙酯0.15mL、三乙酰氧基硼氢化钠190mg及乙酸0.025mL,于室温搅拌16小时30分钟。将反应混合物进一步加热回流一整夜。将反应混合物恢复至室温,加入乙酸乙酯。依次利用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水对有机相进行洗涤。利用硫酸镁对有机相进行干燥,通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题

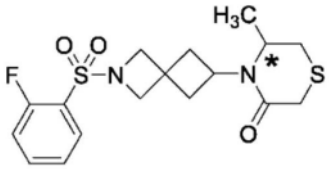
化合物120mg(收率为55%)。

[1427] MS(ESI)m/z:367[M+H]$^+$

[1428] 实施例441

[1429] 4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基硫代吗啉-3-酮的制造

[1430] [化学式102]

[1431] 

外消旋体

[1432] (1)向2-[2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基硫烷基]乙酸乙酯430mg、四氢呋喃2.0mL及乙醇2.0mL混合物中加入1M氢氧化钠水溶液1.5mL,于室温搅拌一整夜。向反应混合物中加入1M盐酸1.5mL,进行减压浓缩,由此得到2-[2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基硫烷基]乙酸的粗产物。

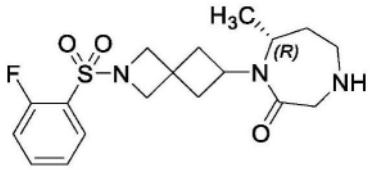
[1433] (2)将上述(1)中得到的粗产物与实施例423同样地实施处理,以无色粘性体的形态得到标题化合物352mg(收率为92%)。

[1434] MS(ESI)m/z:385[M+H]$^+$

[1435] 实施例442

[1436] (7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1437] [化学式103]

[1438] 

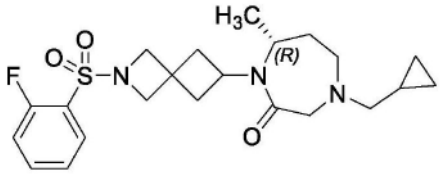
[1439] 向(5R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯1.39g及二氯甲烷13.4mL的混合物中加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.55mL,于室温搅拌30分钟。对反应混合物进行减压浓缩后,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液及氯仿并搅拌。利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉体的形态得到标题化合物729mg(收率为71%)。

[1440] MS(ESI)m/z:382[M+H]$^+$

[1441] 实施例443

[1442] (7R)-4-(环丙基甲基)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1443] [化学式104]

[1444] 

[1445] 将(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮15mg、环丙甲醛3.58mg、乙酸2.3μL及二氯甲烷0.2mL的混合物于室温搅拌10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠12.5mg,于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入二氯甲烷1mL和饱和碳酸氢钠水溶液1mL并搅拌后,利用Phase-separator®对有机相进行分离,进行浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30～40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此得到标题化合物12.5mg(收率为73%)。

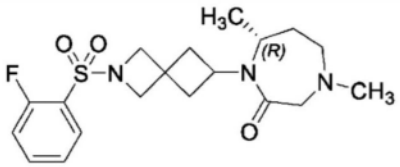
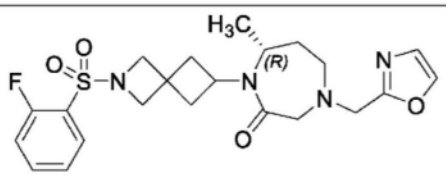
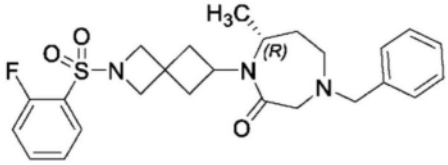
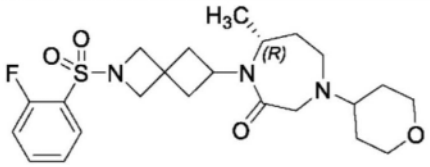
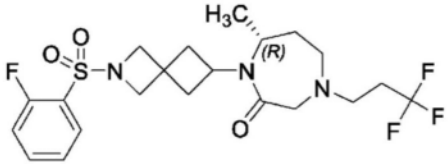
[1446] MS(ESI)m/z:436[M+H]$^+$

[1447] 实施例444～448

[1448] 将对应的原料化合物与实施例443同样地实施处理,得到下述表37中记载的化合物。

[1449] [表37]

[1450]

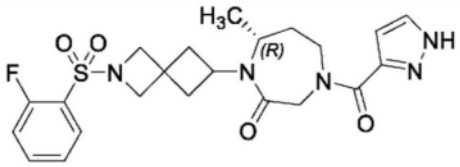
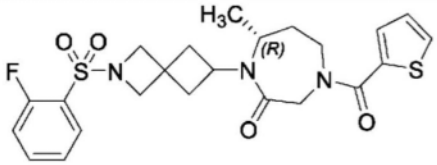
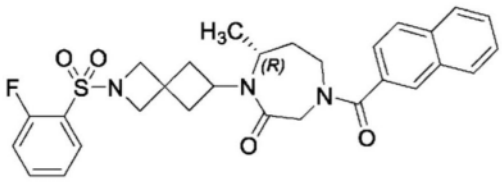
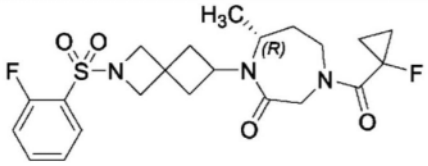
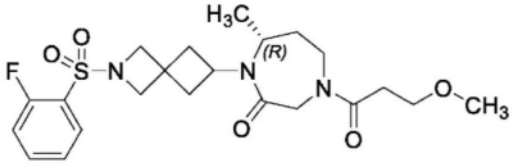
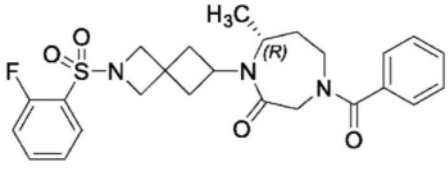
实施例	结构式	物性值等
444		MS(ESI) m/z; 396 [M+H]+
445		MS(ESI) m/z; 463 [M+H]+
446		MS(ESI) m/z; 472 [M+H]+
447		MS(ESI) m/z; 466 [M+H]+
448		MS(ESI) m/z; 478 [M+H]+

[1451] 实施例449～454

[1452] 使用(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮和对应的试剂,与实施例423同样地实施处理,得到下述表38中记载的化合物。

[1453] [表38]

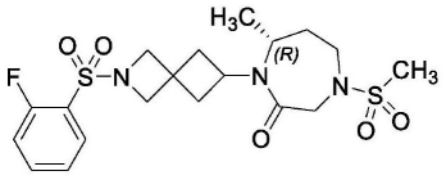
[1454]

实施例	结构式	物性值等
449		MS(ESI) m/z; 476 [M+H]+
450		MS(ESI) m/z; 492 [M+H]+
451		MS(ESI) m/z; 536 [M+H]+
452		MS(ESI) m/z; 468 [M+H]+
453		MS(ESI) m/z; 468 [M+H]+
454		MS(ESI) m/z; 486 [M+H]+

[1455] 实施例455

[1456] (7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1457] [化学式105]

[1458] 

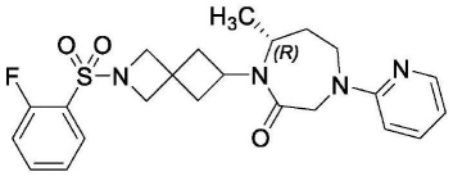
[1459] 向(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮15mg、二异丙基乙基胺0.02mL及二氯甲烷0.4mL的混合物中加入甲磺酸酐13.7mg,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入水及氯仿并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉体的形态得到标题化合物17.4mg(收率为96%)。

[1460] MS(ESI)m/z:460[M+H]$^+$

[1461] 实施例456

[1462] (7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-4-吡啶-2-基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1463] [化学式106]

[1464] 

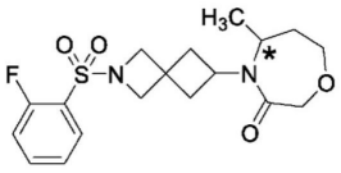
[1465] 向三(二亚苄基丙酮)二钯1.8mg、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑鎓氯化物1.7mg、叔丁醇钠6.6mg及1,4-二氧杂环己烷1mL混合物中加入(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮15mg及2-溴吡啶18.6mg,于室温搅拌3小时后,加热回流4小时。向反应混合物中加入2-溴吡啶18.6mg、三(二亚苄基丙酮)二钯1.8mg及1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑鎓氯化物1.7mg,加热回流3小时。将反应混合物恢复至室温,加入水及氯仿,进行搅拌。利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~0/100)对所得到的残余物进行纯化后,再次利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=60/40~30/70)进行纯化,由此以无色粉体的形态得到标题化合物7.5mg(收率为42%)。

[1466] MS(ESI)m/z:459[M+H]$^+$

[1467] 实施例457

[1468] 4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷(oxazepan)-3-酮的制造

[1469] [化学式107]

[1470] 

外消旋体

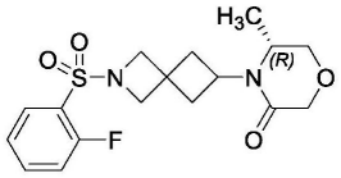
[1471] 向2-氯-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(4-羟基丁烷-2-基)乙酰胺80mg及N,N-二甲基甲酰胺0.95mL的混合物中,在冰冷却条件下加入氢化钠(60%)8.4mg,搅拌30分钟。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机相进行洗涤,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物2.6mg(收率为3.6%)。

[1472] MS(ESI)m/z:383[M+H]$^+$

[1473] 实施例458

[1474] (5R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基吗啉-3-酮的制造

[1475] [化学式108]

[1476] 

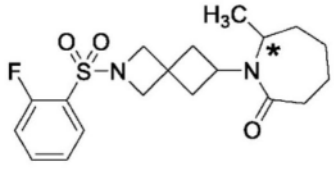
[1477] 向(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇50mg、三乙基胺75μL及四氢呋喃1.5mL混合物中滴加2-氯乙酰氯38μL,搅拌1小时20分钟。向反应混合物中加入28%甲醇钠甲醇溶液90μL,搅拌2小时后,加入28%甲醇钠甲醇溶液50μL,搅拌一整夜。再次加入28%甲醇钠甲醇溶液50μL,搅拌4小时。向反应混合物中加入水,利用1M盐酸进行中和,加入氯仿并搅拌。利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=80/20~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色固体的形态得到标题化合物29.4mg(收率为52%)。

[1478] MS(ESI)m/z:369[M+H]$^+$

[1479] 实施例459

[1480] 1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1481] [化学式109]

[1482] 

外消旋体

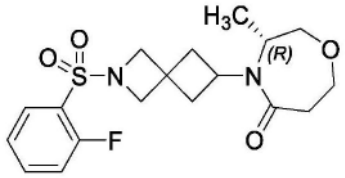
[1483] 使用1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-氮杂萘-7-酮,与实施例85同样地实施处理,由此得到标题化合物。

[1484] MS(ESI)m/z:381[M+H]$^+$

[1485] 实施例460

[1486] (3R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-5-酮的制造

[1487] [化学式110]

[1488] 

[1489] 将3-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]丙酸叔丁酯依次与实施例442、实施例423同样地实施处理,由此得到标题化合物。

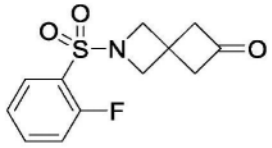
[1490] MS(ESI)m/z:383[M+H]$^+$

[1491] 在制造上述实施例化合物时,作为原料化合物及中间体,可以使用市售的试剂或由这些试剂利用现有方法及以其为准的方法进行化学修饰而得到的化合物。另外,可以使用以下的参考例中记载的化合物来制造。

[1492] 参考例1

[1493] 2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3,3]庚烷-6-酮的制造

[1494] [化学式111]

[1495] 

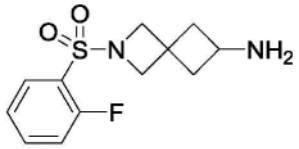
[1496] 使6-氧代-2-氮杂螺[3.3]-庚烷-2-甲酸叔丁酯27.0g溶解于二氯甲烷250mL中,在冰冷却条件下历经5分钟滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯24.7mL。升温至室温,搅拌0.5小时(反应液1)。使2-氟苯磺酰氯24.9g溶解于二氯甲烷250mL中,在冰冷却条件下加入三乙基胺35.5mL。历经10分钟向其中滴加前述的反应液1。然后升温至室温,搅拌1小时。对反应液进行浓缩,使溶剂量成为一半。向有机层中加入1N氢氧化钠水溶液,洗涤2次,继续利用1N盐酸洗涤2次。再次利用1N氢氧化钠水溶液洗涤1次。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤、减压浓缩。利用已烷/乙酸乙酯对所得到的残余物进行悬浮洗涤,滤取固体,进行减压干燥,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物24.8g(收率为72%)。

[1497] MS(ESI)m/z:270[M+H]$^+$

[1498] 参考例2

[1499] 2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺的制造

[1500] [化学式112]

[1501] 

[1502] (1)在200mL茄形瓶中称取6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯3.17g,加入二氯甲烷50mL及三乙基胺3.5mL,在冰冷却条件下搅拌。接着加入2-硝基苯磺酰氯4.03g,于室温下搅拌15小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,于室温下搅拌5分钟。向反应液中加入乙酸乙酯:已烷=1:1混合溶剂及饱和食盐水,对有机层进行萃取。再次利用乙酸乙酯:已烷=1:1混合溶剂对水层进行萃取,将有机层混合。合并有机层,利用饱和食盐水进行

洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对滤液进行减压浓缩。向所得到的无色固体5.66g中加入乙酸乙酯:己烷=1:5混合溶剂60mL而使其悬浮后,滤取固体,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到6-[(2-硝基苯基)磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯5.45g(收率为92%)。

[1503] MS(ESI)m/z:396[M-H]$^-$

[1504] (2)在200mL茄形瓶中称取上述(1)中得到的6-[(2-硝基苯基)磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯5.45g,加入二氯甲烷45mL,在冰冷却条件下搅拌。接着加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯3.4mL,然后于室温下搅拌80分钟。在减压下对反应溶液进行浓缩,由此以无色无定形固体的形态得到N-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-硝基-苯磺酰胺三氟甲磺酸盐8.07g(收率为88%)。

[1505] MS(ESI)m/z:298[M+H]$^+$

[1506] (3)在200mL茄形瓶中称取上述(2)中得到的N-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-硝基-苯磺酰胺三氟甲磺酸盐8.07g,加入二氯甲烷60mL及三乙基胺5.0mL,在冰冷却条件下搅拌。接着加入2-氟苯磺酰氯3.19g,在冰冷却条件下搅拌105分钟。然后,补加添加三乙基胺2.5mL及2-氟苯磺酰氯0.50g,于室温下搅拌15小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯:己烷=1:1混合溶剂进行萃取。利用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对滤液进行浓缩。使所得到的棕色固体7.33g悬浮于氯仿25mL中后,滤取固体,利用氯仿5mL进行洗涤后,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-苯磺酰胺2.54g。在减压下对滤取后的母液进行浓缩,使所得到的棕色固体悬浮于氯仿6mL中后,滤取固体,利用氯仿4mL进行洗涤后,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-苯磺酰胺1.57g。在减压下对滤取后的母液进行浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~15/85)对所得到的棕色油状物3.15g进行纯化,得到淡黄色固体1.72g。使其悬浮于氯仿:己烷=1:1混合溶剂12mL中后,滤取固体,利用己烷进行洗涤后,进行减压干燥,由此以无色固体的形态得到N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-苯磺酰胺1.39g。N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-苯磺酰胺的总取得量为5.49g。

[1507] MS(ESI)m/z:456[M+H]$^+$

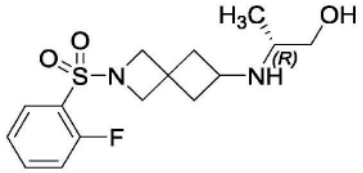
[1508] (4)在100mL茄形瓶中称取上述(3)中得到的N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-苯磺酰胺1.38g,加入乙腈17mL。接着加入碳酸铯1.48g及4-乙基硫基苯酚500μL,于室温下搅拌80分钟。然后,补加添加4-乙基硫基苯酚200μL,于室温下搅拌4小时。向反应液中加入水及1mol/L盐酸15mL,使pH为2。向其中加入己烷,对水层进行萃取。再次向有机层中加入水,对水层进行萃取。合并水层,加入1mol/L氢氧化钠水溶液16mL及饱和碳酸氢钠水溶液,使pH为9,然后利用氯仿(100mLx2次)进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,对不溶物进行过滤,在减压下对溶液进行浓缩,由此以黄色油状物的形态得到标题化合物770mg(收率为94%)。

[1509] MS(ESI)m/z:271[M+H]$^+$

[1510] 参考例3

[1511] (2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇的制造

[1512] [化学式113]

[1513] 

[1514] 使2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-酮24.8g溶解于二氯甲烷300mL中,加入(2R)-2-氨基丙烷-1-醇8.98g、乙酸5.26mL。在冰冷却条件下将三乙酰氧基硼氢化钠39.0g分成4次缓慢地加入。升温至室温,搅拌3小时。向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后,进行过滤,对滤液进行减压浓缩。(粗产物1)。另一方面,向水层中加入氯化钠而使其饱和,利用氯仿萃取3次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后,进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以浅黄色粉末的形态得到标题化合物5.37g(收率为18%)。

[1515] 将该晶体加入粗产物1中,使其结晶化,利用己烷/乙酸乙酯进行悬浮洗涤,滤取所产生的固体,进行减压干燥,由此以白色粉末的形态得到标题化合物17.2g(收率为57%)。对滤液进行减压浓缩,利用硅胶色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~92/8)对所得到的残余物进行纯化,收集级分并进行减压浓缩,利用己烷/乙酸乙酯对所得到的残余物进行悬浮洗涤,滤取固体,进行减压干燥,由此以白色粉末的形态得到标题化合物3.66g(收率为12%)。

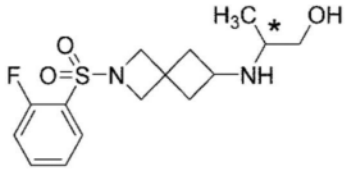
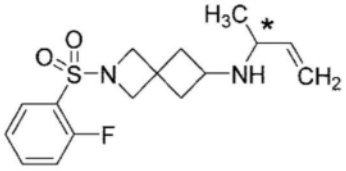
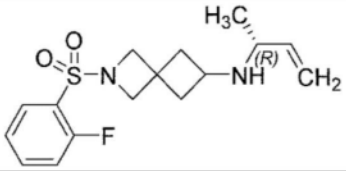
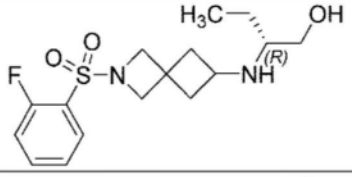
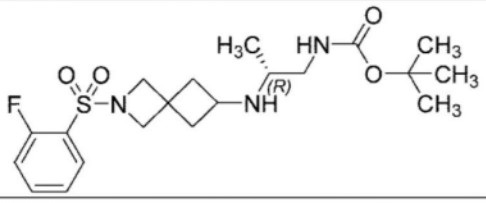
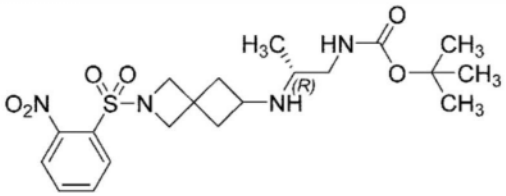
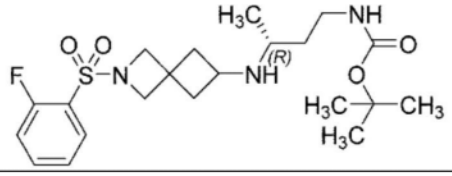
[1516] MS(ESI)m/z:329$[M+H]^+$

[1517] 参考例4~27:

[1518] 将对应的原料化合物与参考例3同样地实施处理,得到下述表39中记载的化合物。

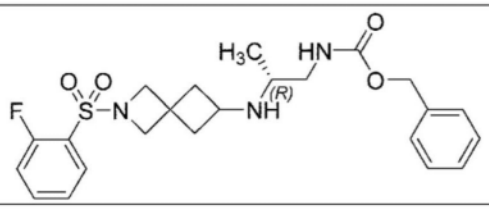
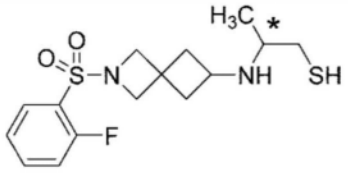
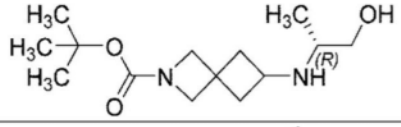
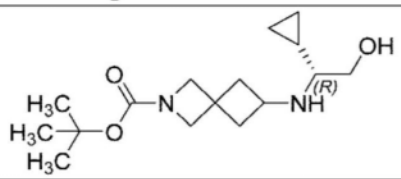
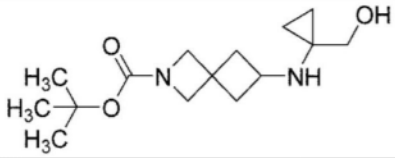
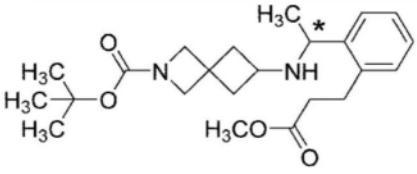
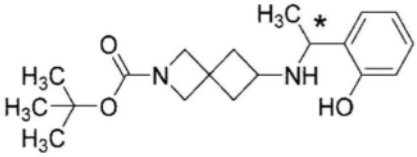
[1519] [表39-1]

[1520]

参考例	结构式	物性值等
4	 外消旋体	MS(ESI) m/z;329 [M+H]+
5	 外消旋体	MS(ESI) m/z;325 [M+H]+
6		MS(ESI) m/z;325 [M+H]+
7		MS(ESI) m/z;343 [M+H]+
8		MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
9		MS(ESI) m/z;455 [M]+
10		MS(ESI) m/z;442 [M+H]+

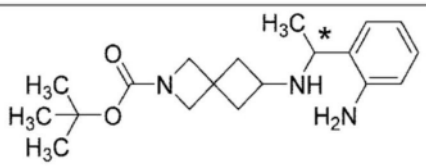
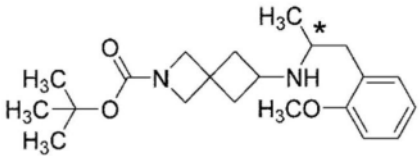
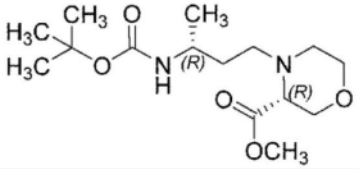
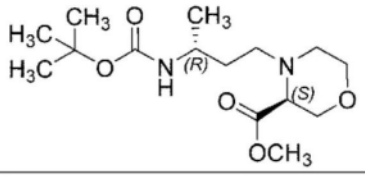
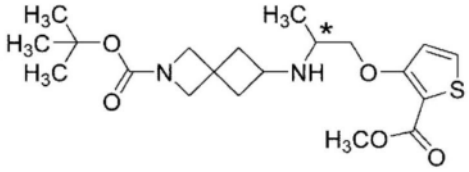
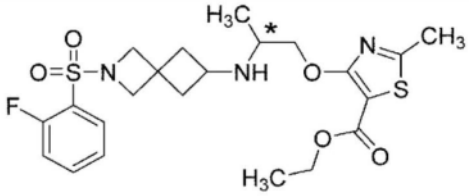
[1521] [表39-2]

[1522]

11		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
12	 外消旋体	MS(ESI) m/z;345 [M+H]+
13		MS(ESI) m/z;271 [M+H]+
14		MS(ESI) m/z;297 [M+H]+
15		MS(ESI) m/z;283 [M+H]+
16	 外消旋体	MS(ESI) m/z;403 [M+H]+
17	 外消旋体	MS(ESI) m/z;333 [M+H]+

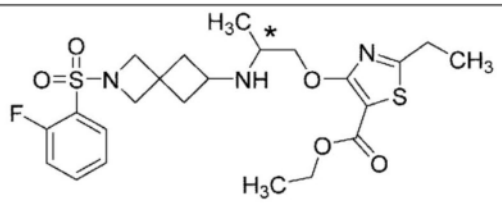
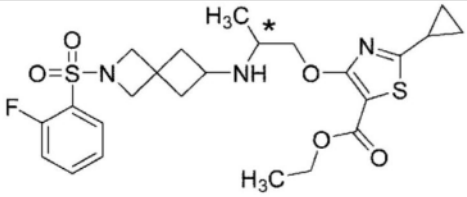
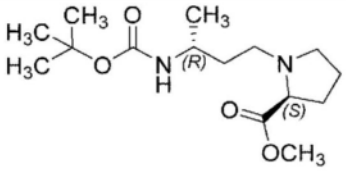
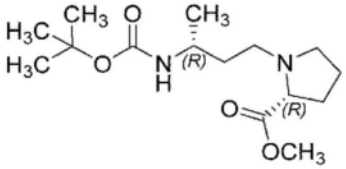
[1523] [表39-3]

[1524]

18	 外消旋体	MS(ESI) m/z;332 [M+H]+
19	 外消旋体	MS(ESI) m/z;361 [M+H]+
20		MS(ESI) m/z;317 [M+H]+
21		MS(ESI) m/z;317 [M+H]+
22	 外消旋体	MS(ESI) m/z;411 [M+H]+
23	 外消旋体	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+

[1525] [表39-4]

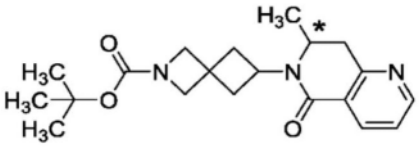
[1526]

24	 外消旋体	MS(ESI) m/z;512 [M+H]+
25	 外消旋体	MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
26		MS(ESI) m/z;301 [M+H]+
27		MS(ESI) m/z;301 [M+H]+

[1527] 参考例28

[1528] 6-(7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1529] [化学式114]

[1530] 
外消旋体

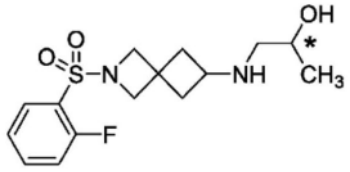
[1531] 使6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯180mg、2-丙酮基吡啶-3-甲酸叔丁酯155mg(纯度为39mass%,包含7-甲基吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮作为杂质)、乙酸0.1mL溶解于二氯甲烷3mL中,加入三乙酰氧基硼氢化钠124mg,于室温搅拌20小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于乙腈3mL中,于50℃搅拌1小时。升温至80℃,搅拌11小时。使反应液溶解于二甲基亚砜中,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=70/30~40/60)进行纯化,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物22mg(收率为21%)。

[1532] MS(ESI)m/z:358$[M+H]^+$

[1533] 参考例29

[1534] 1-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-2-醇的制造

[1535] [化学式115]

[1536] 

外消旋体

[1537] 使2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺300mg溶解于四氢呋喃1mL中，加入环氧丙烷155μL，于室温搅拌15小时。向反应液中补加环氧丙烷466μL，于60℃搅拌15小时。向反应液中补加环氧丙烷311μL，于60℃搅拌2小时。使反应液溶解于二甲基亚砜中，利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈＝80/20～50/50)进行纯化，由此作为无色粘性化合物而得到标题化合物168mg(收率为46％)。

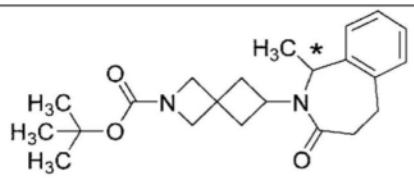
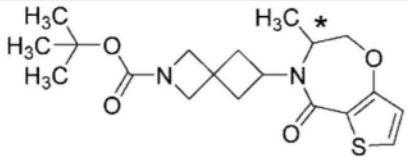
[1538] MS(ESI)m/z:329[M+H]$^+$

[1539] 参考例30～31:

[1540] 使用对应的原料，与实施例170同样地进行处理，得到下述表40中记载的化合物。

[1541] [表40]

[1542]

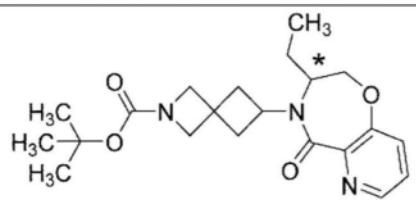
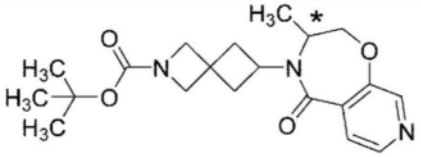
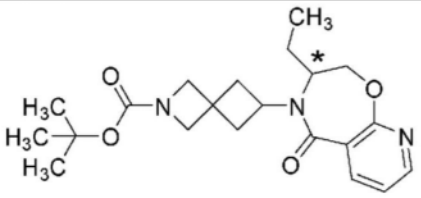
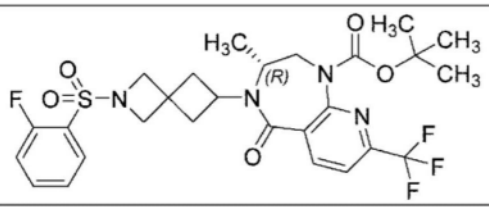
参考例	结构式	物性值等
30	 外消旋体	MS(ESI) m/z;315 [M-tBu+H]+
31	 外消旋体	MS(ESI) m/z;379 [M+H]+

[1543] 参考例32～35:

[1544] 使用对应的原料，与实施例1同样地进行处理，得到下述表41中记载的化合物。

[1545] [表41]

[1546]

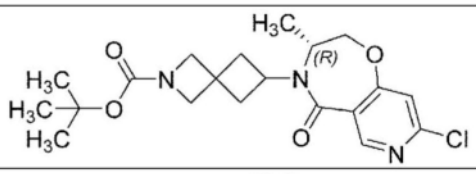
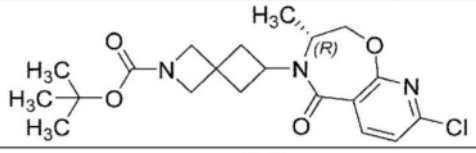
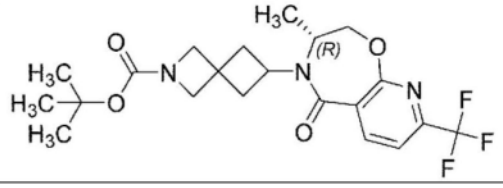
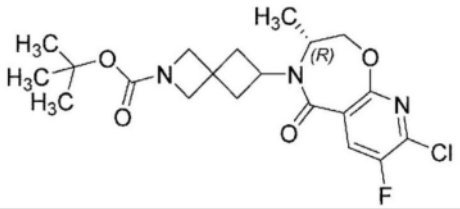
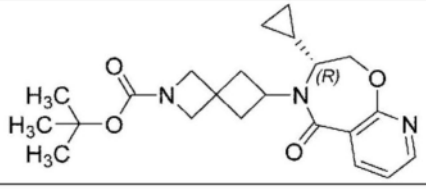
参考例	结构式	物性值等
32		MS(ESI) m/z;388 [M+H]+
33	 外消旋体	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
34	 外消旋体	MS(ESI) m/z;388 [M+H]+
35		MS(ESI) m/z;599[M+H]+

[1547] 参考例36～40：

[1548] 使用对应的原料,与实施例8同样地进行处理,得到下述表42中记载的化合物。

[1549] [表42]

[1550]

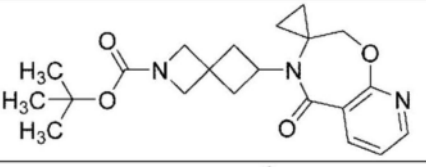
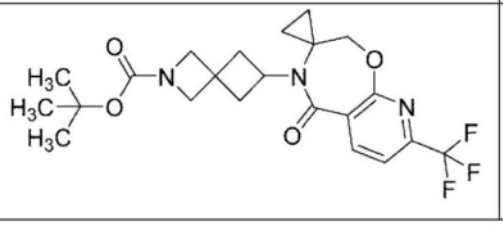
参考例	结构式	物性值等
36		MS(ESI) m/z;408/410 [M+H]+
37		MS(ESI) m/z;352/354 [M-tBu+H]+
38		MS(ESI) m/z;442 [M+H]+
39		MS(ESI) m/z;370/372 [M-tBu+H]+
40		MS(ESI) m/z;400 [M +H]+

[1551] 参考例41～42：

[1552] 使用对应的原料,与实施例44同样地进行处理,得到下述表43中记载的化合物。

[1553] [表43]

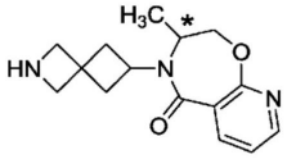
[1554]

参考例	结构式	物性值等
41		MS(ESI) m/z;386 [M+H]+
42		MS(ESI) m/z;398 [M-tBu+H]+

[1555] 参考例43

[1556] 4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-酮的制造

[1557] [化学式116]

[1558] 

外消旋体

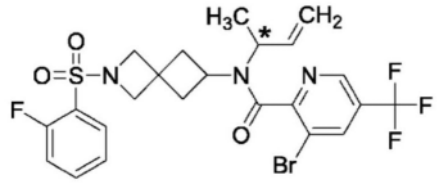
[1559] 将6-(3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯1.36g溶解于二氯甲烷17mL中,加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.710mL,于室温搅拌1小时。对反应混合物进行减压浓缩。利用乙醚对所得到的残余物进行悬浮洗涤,除去滤液,对残余物进行减压干燥。将其溶解于水中,加入饱和碳酸氢钠水溶液,搅拌15分钟后,利用氯仿、甲醇混合溶液进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩、干燥,由此以黄色油状物的形态得到标题化合物864mg(收率为95%)。

[1560] MS(ESI)m/z:274[M+H]$^+$

[1561] 参考例44

[1562] 3-溴-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺的制造

[1563] [化学式117]

[1564] 

外消旋体

[1565] (1)在30mL茄形瓶中称取3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸410mg,加入二氯甲烷6.0mL。在冰冷却条件下对其进行搅拌,加入草酰氯200μL及N,N-二甲基甲酰胺10μL,于室温搅拌50分钟。对反应液进行减压浓缩,由此以黄色油状物的形态得到3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰氯的粗产物。

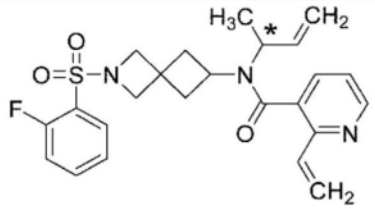
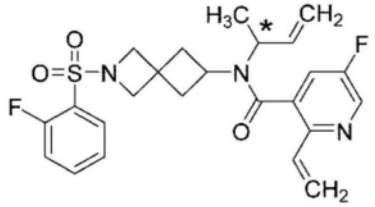
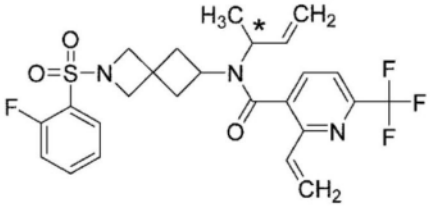
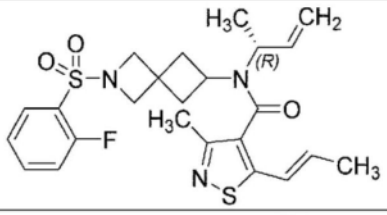
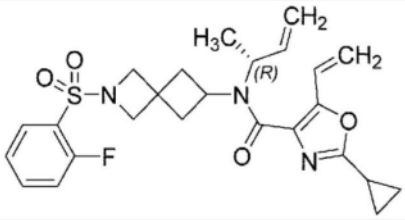
[1566] (2)在10mL茄形瓶中称取2-(2-氟苯基)磺酰基-N-(1-甲基烯丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺459mg,加入二氯甲烷6.0mL及三乙基胺800μL,在冰冷却条件下搅拌。向其中加入将上述(1)中得到的3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰氯的粗产物的全部量溶解于二氯甲烷4.0mL而得到的溶液,在冰冷却条件下搅拌30分钟,然后于室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和食盐水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对溶液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~55/45)对所得到的橙色油状物0.84g进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物707mg(收率为87%)。

[1567] MS(ESI)m/z:576/578[M+H]$^+$

[1568] 参考例45~52:

[1569] 将对应的原料化合物与参考例44同样地实施处理,得到下述表44中记载的化合物。

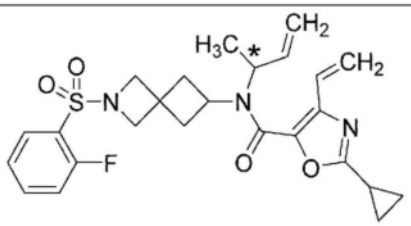
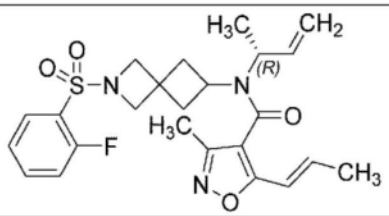
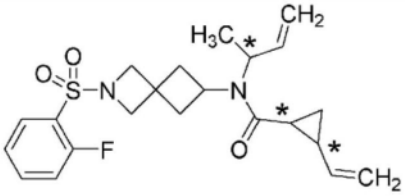
[1570] [表44-1]

参考例	结构式	物性值等
45	 外消旋体	MS(ESI) m/z;456 [M+H]+
46	 外消旋体	MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
47	 外消旋体	MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
48		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
49		MS(ESI) m/z;486 [M+H]+

[1571]

[1572] [表44-2]

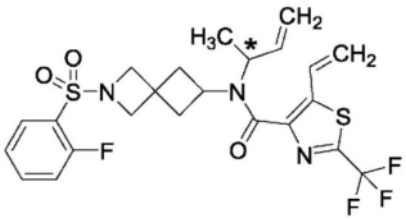
[1573]

50	 外消旋体	MS(ESI) m/z;486 [M+H]+
51		MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
52	 环丙烷的相对构型（1S*，2S*）， 4种非对映异构体混合物	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+

[1574] 参考例53

[1575] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酰胺的制造

[1576] [化学式118]

[1577] 

外消旋体

[1578] (1)使2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酸乙酯106mg溶解于乙醇3mL和四氢呋喃3mL中,加入1mol/L氢氧化钠水溶液0.842mL,于室温搅拌20分钟。向反应混合物中加入1mol/L氢氧化钠水溶液,利用乙酸乙酯-己烷进行反萃取。利用1mol/L氢氧化钠水溶液对有机层进行洗涤,利用6mol/L盐酸水溶液使合并的水层成为酸性后,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以白色粉末的形态得到2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酸25.5mg(收率为27%)。

[1579] (2)使上述(1)中得到的2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酸25.5mg与甲苯共沸后,使其溶解于二氯甲烷2mL中,加入草酰氯24.2μL和N,N-二甲基甲酰胺8μL,搅拌20分钟。对反应混合物进行减压浓缩,得到2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酰氯的粗产物。

[1580] (3)使上述(2)中得到的2-(三氟甲基)-5-乙烯基-噻唑-4-甲酰氯的粗产物溶解于二氯甲烷3mL中,加入2-(2-氟苯基)磺酰基-N-(1-甲基烯丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺

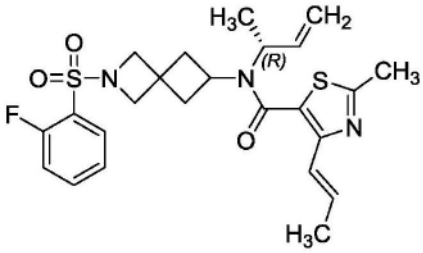
46.3mg和三乙基胺79.4μL,于室温搅拌1小时。补加2-(2-氟苯基)磺酰基-N-(1-甲基烯丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺50mg,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用二氯甲烷进行萃取。利用氯化铵水溶液、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25~67/33)对所得到的残余物进行纯化,由此以浅黄色油状物的形态得到标题化合物21.4mg(2阶段收率为35%)。

[1581] MS(ESI)m/z:530[M+H]$^+$

[1582] 参考例54

[1583] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-甲基-N-[(1R)-1-甲基烯丙基]-4-[(E)-丙-1-烯基]噻唑-5-甲酰胺的制造

[1584] [化学式119]

[1585] 

[1586] 在50mL茄形瓶中称取2-(2-氟苯基)磺酰基-N-[(1R)-甲基烯丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺214mg及2-甲基-4-[(E)-丙-1-烯基]噻唑-5-甲酸138mg,加入二甲基甲酰胺4.0mL。接着加入HATU337mg及三乙基胺0.3mL,于室温下搅拌16小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液及己烷/乙酸乙酯(1:1)的混合溶剂,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对溶液进行减压浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡橙色粘性油状物的形态得到标题化合物259mg(收率为80%)。

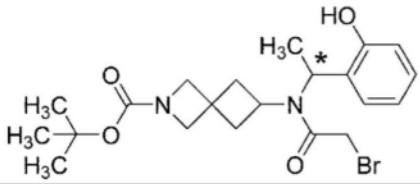
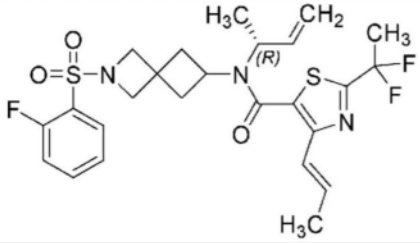
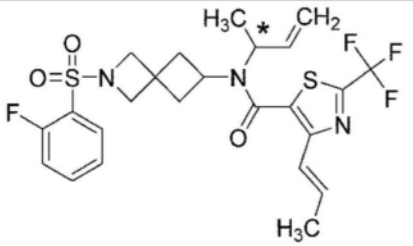
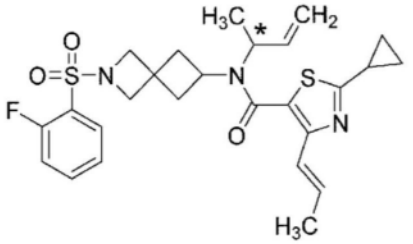
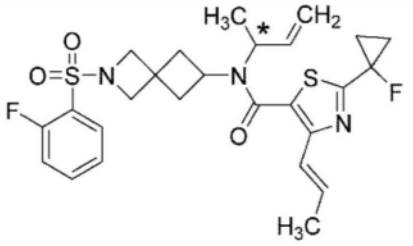
[1587] MS(ESI)m/z:490[M+H]$^+$

[1588] 参考例55~74:

[1589] 将对应的原料化合物与参考例54同样地实施处理,得到下述表45中记载的化合物。

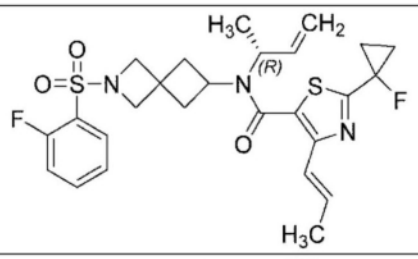
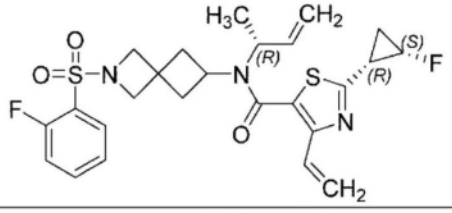
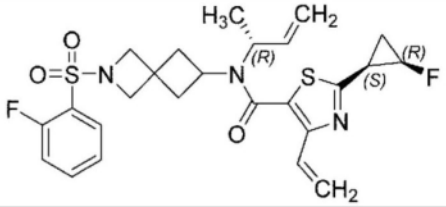
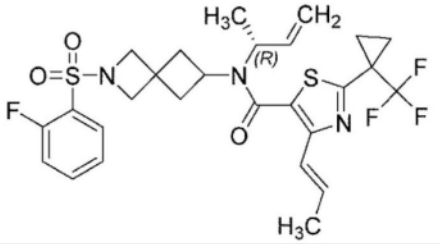
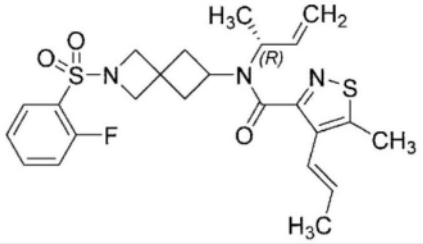
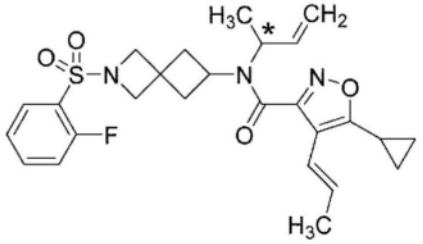
[1590] [表45-1]

[1591]

参考例	结构式	物性值等
55		MS(ESI) m/z;397/399 [M-tBu+H]+
56		MS(ESI) m/z;540 [M+H]+
57	 外消旋体	MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
58	 外消旋体	MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
59	 外消旋体	MS(ESI) m/z;534 [M+H]+

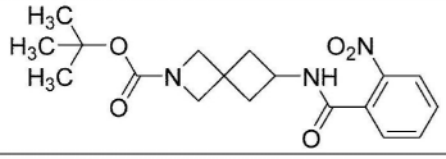
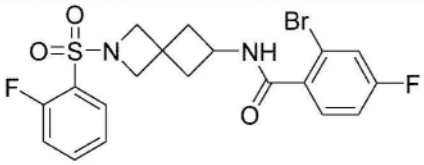
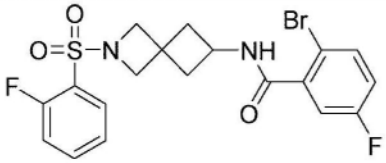
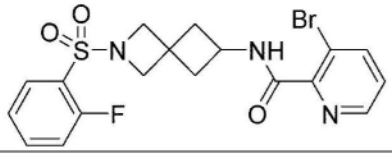
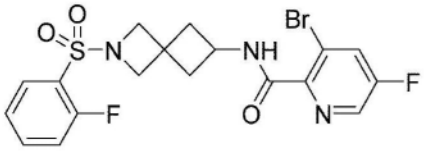
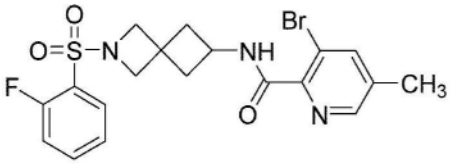
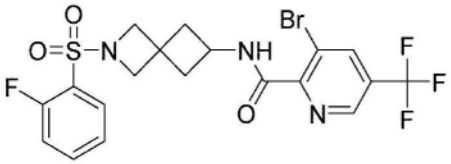
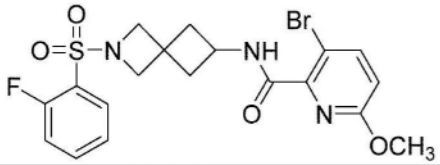
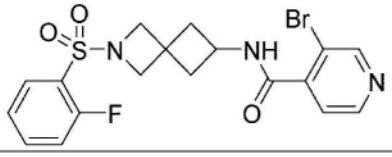
[1592] [表45-2]

[1593]

60		MS(ESI) m/z;534 [M+H]+
61		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+
62		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+
63		MS(ESI) m/z;584 [M+H]+
64		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
65	 外消旋体	MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

[1594] [表45-3]

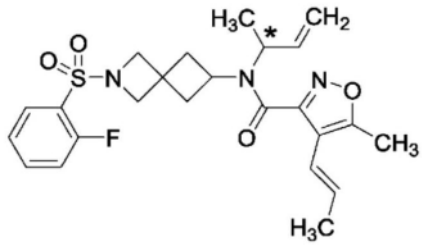
[1595]

66		MS(ESI) m/z;262 [M-Boc+H]+
67		MS(ESI) m/z;471/473 [M+H]+
68		MS(ESI) m/z;471/473 [M+H]+
69		MS(ESI) m/z;454/456 [M+H]+
70		MS(ESI) m/z;472/474 [M+H]+
71		MS(ESI) m/z;468/470 [M+H]+
72		MS(ESI) m/z;522/524 [M+H]+
73		MS(ESI) m/z;484/486 [M+H]+
74		MS(ESI) m/z;454/456 [M+H]+

[1596] 参考例75

[1597] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-N-[(1R)-1-甲基烯丙基]-4-[(E)-丙烯-1-基]异噁唑-3-甲酰胺的制造

[1598] [化学式120]

[1599] 

外消旋体

[1600] (1)使4-溴-5-甲基-异噁唑-3-甲酸甲酯500mg、三氟-[(E)-丙烯-1-基]硼酸钾504mg、四(三苯基膦)钯263mg、2mol/L碳酸钠水溶液2.27mL悬浮于1,4-二氧杂环己烷8mL,于100℃搅拌3小时。将反应混合物恢复至室温,加入1mol/L盐酸水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此得到5-甲基-4-[(E)-丙-1-烯基]异噁唑-3-甲酸甲酯的粗产物。

[1601] (2)使上述(1)中得到的5-甲基-4-[(E)-丙-1-烯基]异噁唑-3-甲酸甲酯的粗产物溶解于四氢呋喃3mL、甲醇3mL中,加入1mol/L氢氧化钠水溶液3mL,于室温搅拌4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯,进行萃取。向水层中加入1mol/L盐酸水溶液而使其成为酸性,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤。对滤液进行减压浓缩,由此得到5-甲基-4-[(E)-丙烯-1-基]异噁唑-3-甲酸的粗产物。

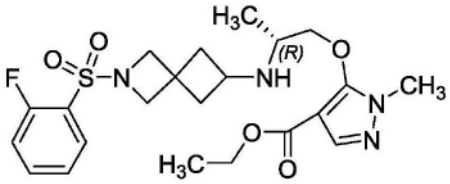
[1602] (3)使上述(2)中得到的5-甲基-4-[(E)-丙烯-1-基]异噁唑-3-甲酸的粗产物溶解于N,N-二甲基甲酰胺5mL中,加入2-(2-氟苯基)磺酰基-N-[(1R)-1-甲基烯丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺600mg、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)1.04g、N,N-二异丙基乙基胺0.472mL,于室温搅拌16小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物346mg(收率为32%)。

[1603] MS(ESI)m/z:474[M+H]$^+$

[1604] 参考例76

[1605] 5-[(2R)-2[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯的制造

[1606] [化学式121]

[1607] 

[1608] 向5-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯577mg的二氯甲烷6.00mL混合物中,于室温加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.410mL,直接搅拌30分钟后,将溶剂加热并在减压下蒸馏除去。于室温向残余物的二氯甲烷6.00mL混合物中依次加入三乙基胺0.320mL、2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-酮570mg、三乙酰氧基硼氢化钠560mg及乙酸0.110mL,于室温搅拌一整夜。在水浴中,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液20mL,于室温搅拌10分钟。加入氯仿并进行分液,再次利用氯仿从水层中萃

取。合并有机层，利用饱和食盐水进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物，对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去，利用硅胶柱色谱法(溶剂：乙酸乙酯/甲醇＝100/0～95/5)进行纯化。收集级分并进行浓缩，由此以淡黄色油状物的形态得到标题化合物750mg(收率为89％)。

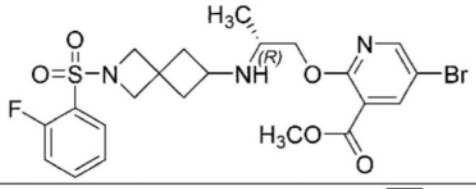
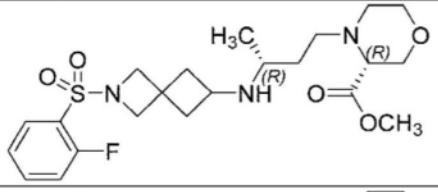
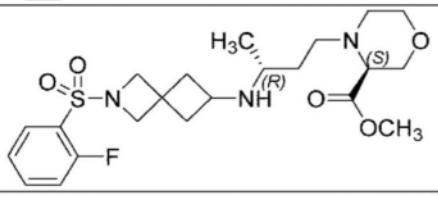
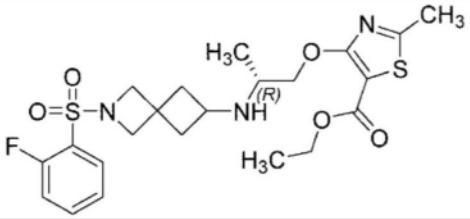
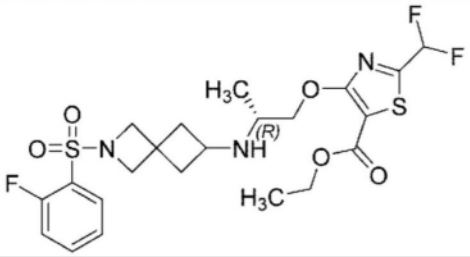
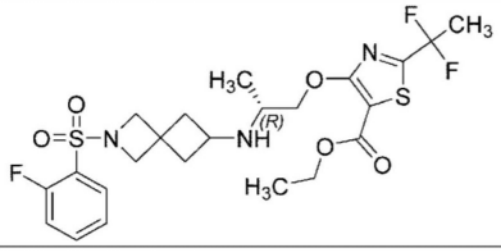
[1609] MS(ESI)m/z：481[M+H]$^+$

[1610] 参考例77～138：

[1611] 将对应的原料化合物与参考例76同样地实施处理，得到下述表46中记载的化合物。

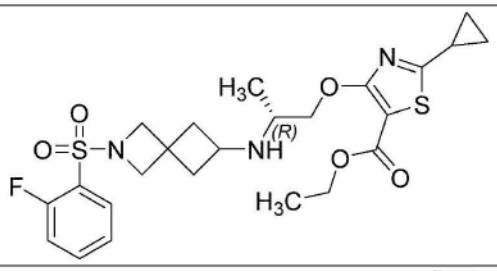
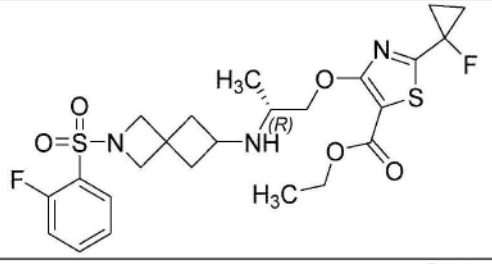
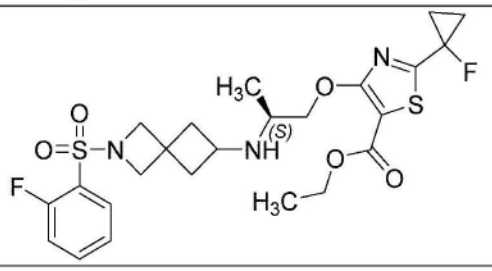
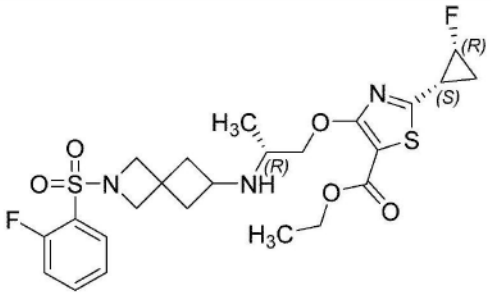
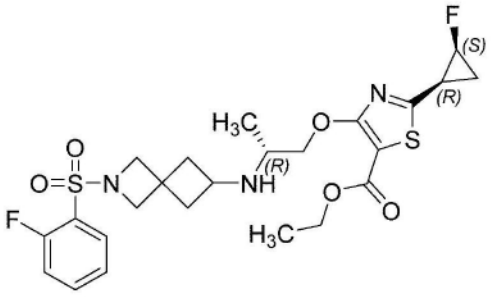
[1612] [表46-1]

[1613]

参考例	结构式	物性值等
77		MS(ESI) m/z；542/544 [M+H]+
78		MS(ESI) m/z；470 [M+H]+
79		MS(ESI) m/z；470 [M+H]+
80		MS(ESI) m/z；498 [M+H]+
81		MS(ESI) m/z；534 [M+H]+
82		MS(ESI) m/z；548 [M+H]+

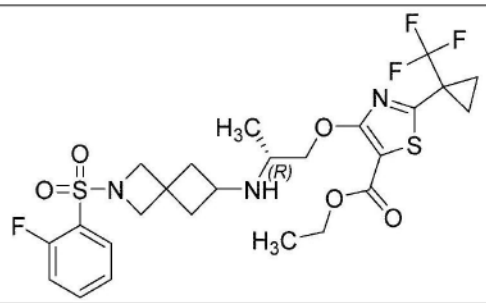
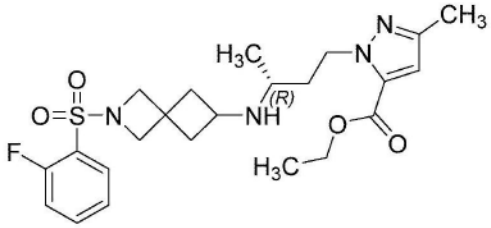
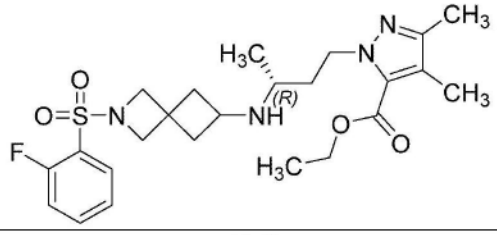
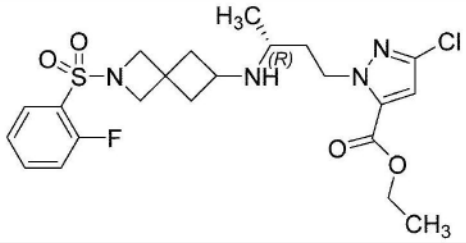
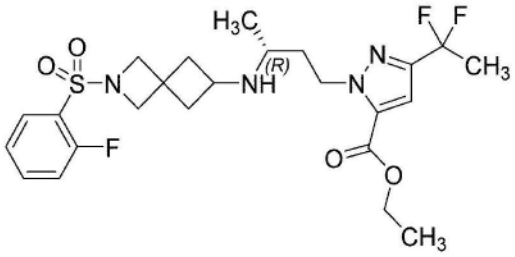
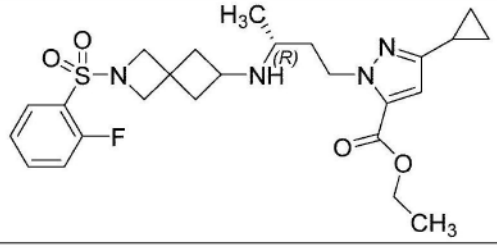
[1614] [表46-2]

[1615]

83		MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
84		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
85		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
86		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
87		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+

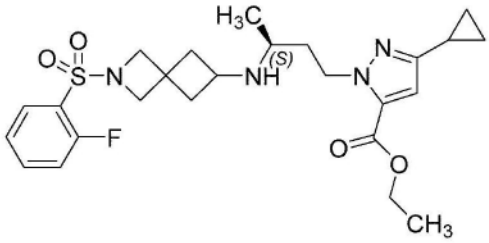
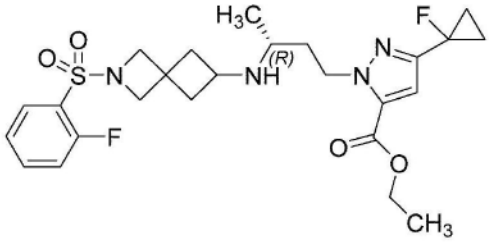
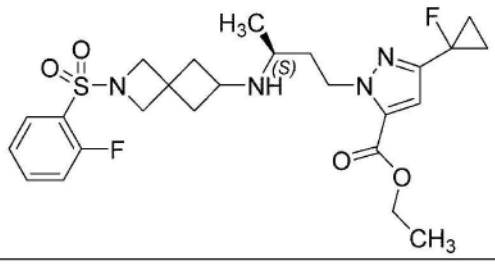
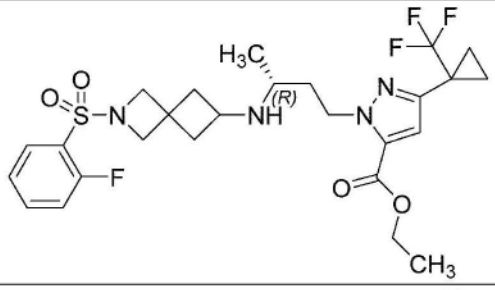
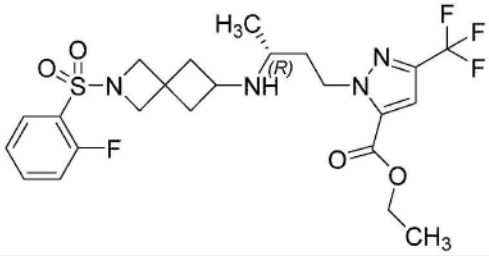
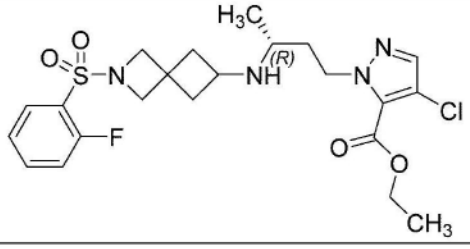
[1616] [表46-3]

[1617]

88		MS(ESI) m/z;592 [M+H]+
89		MS(ESI) m/z;479 [M+H]+
90		MS(ESI) m/z;493 [M+H]+
91		MS(ESI) m/z;499/501 [M+H]+
92		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
93		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+

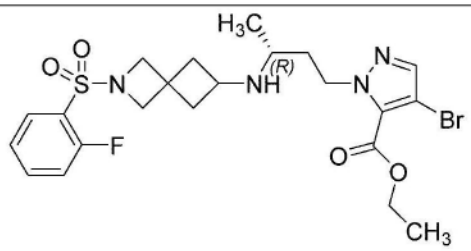
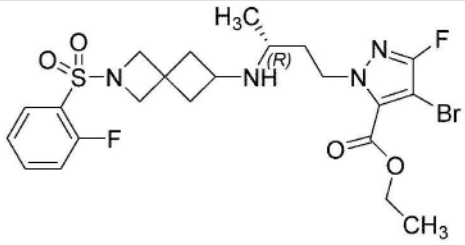
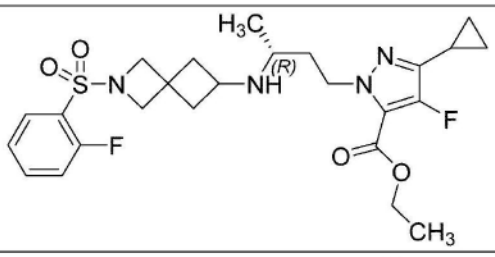
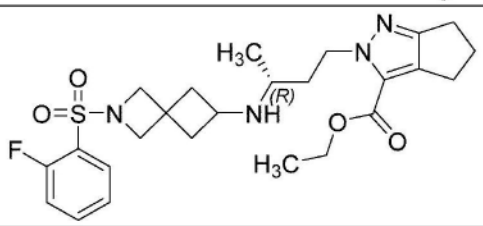
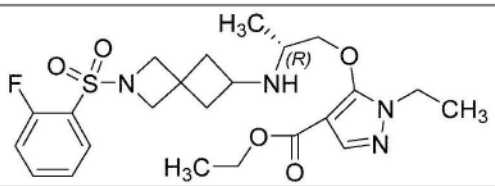
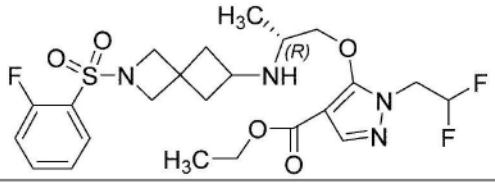
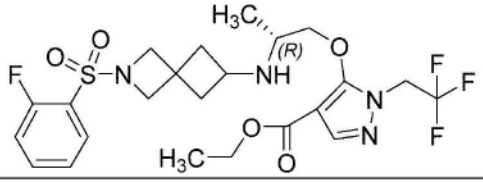
[1618] [表46-4]

[1619]

94		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+
95		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
96		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
97		MS(ESI) m/z;573 [M+H]+
98		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+
99		MS(ESI) m/z;499/501 [M+H]+

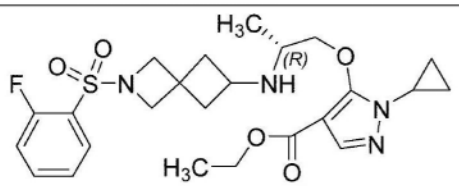
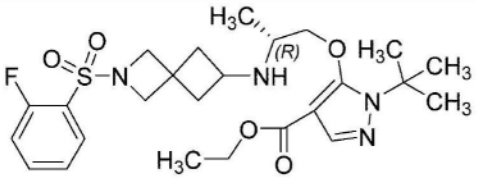
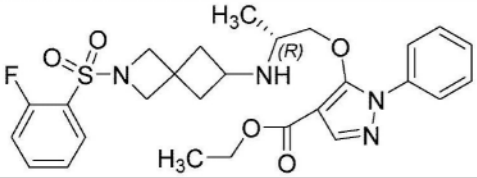
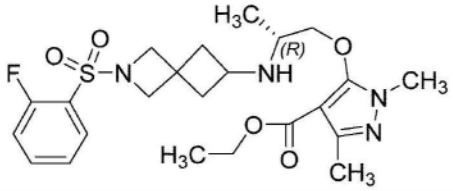
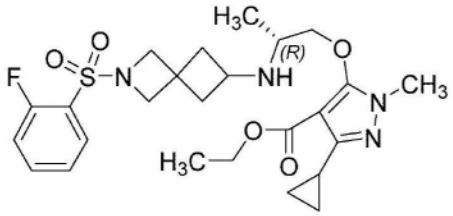
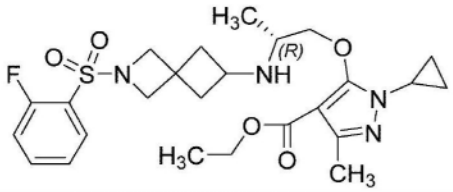
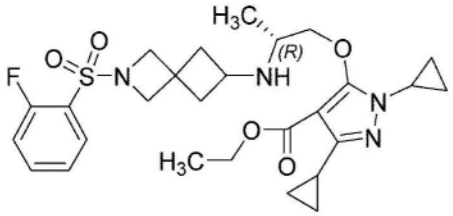
[1620] [表46-5]

[1621]

100		MS(ESI) m/z;543/545 [M+H]+
101		MS(ESI) m/z;561/563 [M+H]+
102		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
103		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+
104		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
105		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
106		MS(ESI) m/z;549 [M+H]+

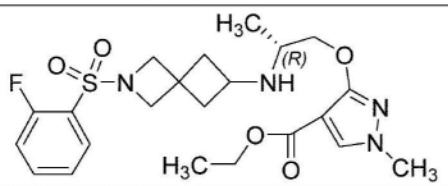
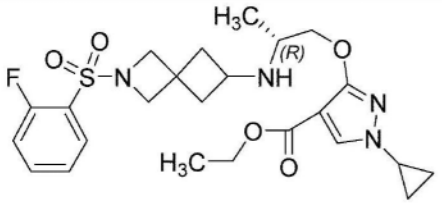
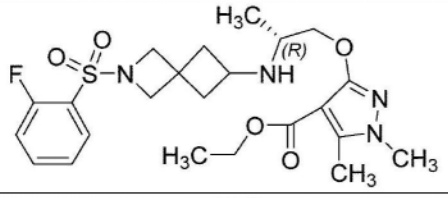
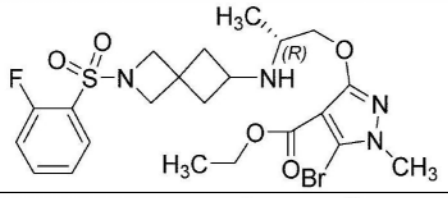
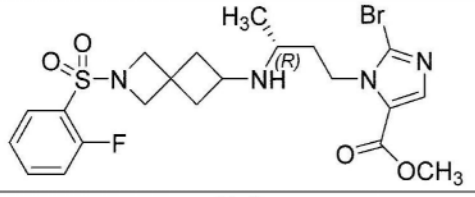
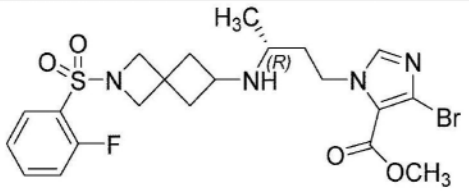
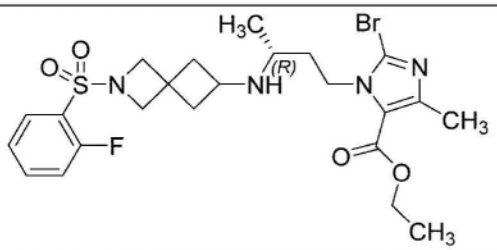
[1622] [表46-6]

[1623]

107		MS(ESI) m/z;507 [M+H]+
108		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
109		MS(ESI) m/z;543 [M+H]+
110		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
111		MS(ESI) m/z;521 [M+H]+
112		MS(ESI) m/z;521 [M+H]+
113		MS(ESI) m/z;547 [M+H]+

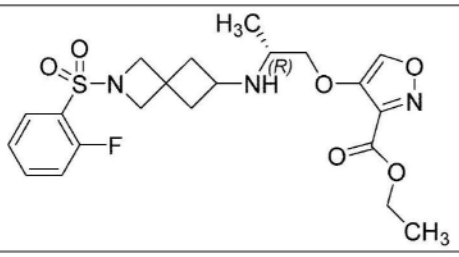
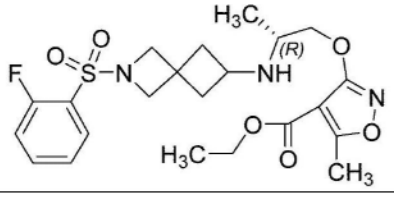
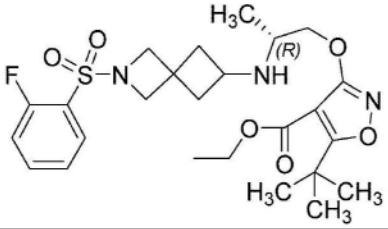
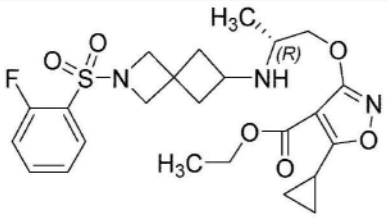
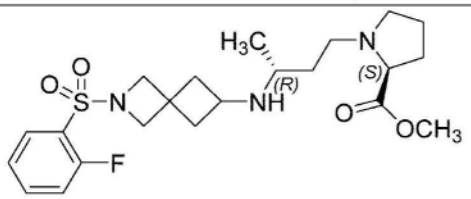
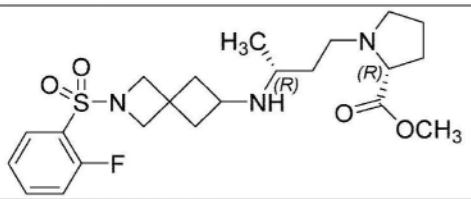
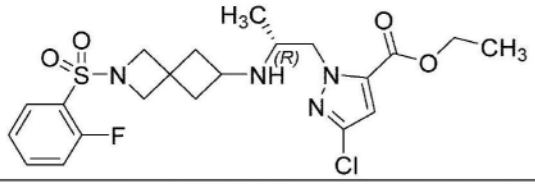
[1624] [表46-7]

[1625]

114		MS(ESI) m/z;481 [M+H]+
115		MS(ESI) m/z;507 [M+H]+
116		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
117		MS(ESI) m/z;559/561 [M+H]+
118		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+
119		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+
120		MS(ESI) m/z;557/559 [M+H]+

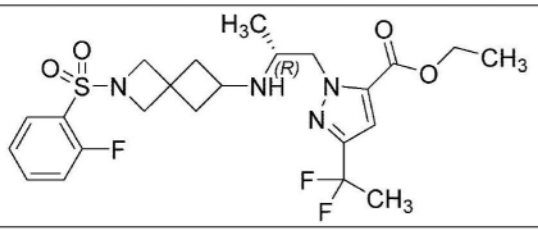
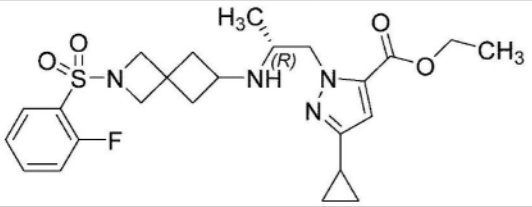
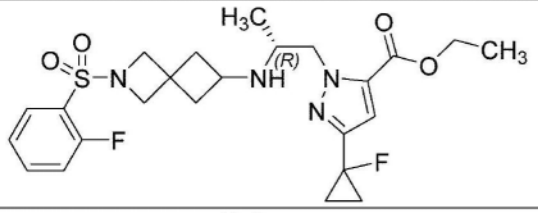
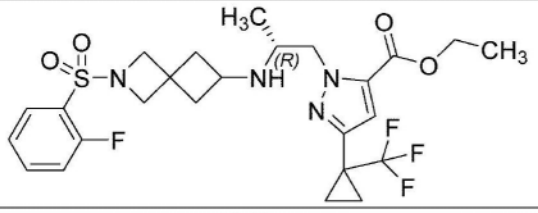
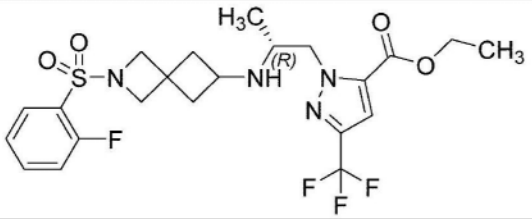
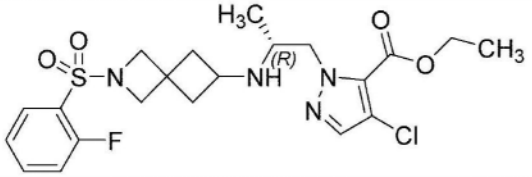
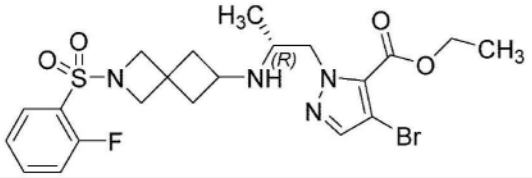
[1626] [表46-8]

[1627]

121		MS(ESI) m/z;468 [M+H]+
122		MS(ESI) m/z;482 [M+H]+
123		MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
124		MS(ESI) m/z;508 [M+H]+
125		MS(ESI) m/z;454 [M+H]+
126		MS(ESI) m/z;454 [M+H]+
127		MS(ESI) m/z;485/487 [M+H]+

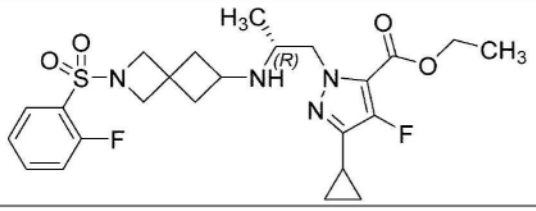
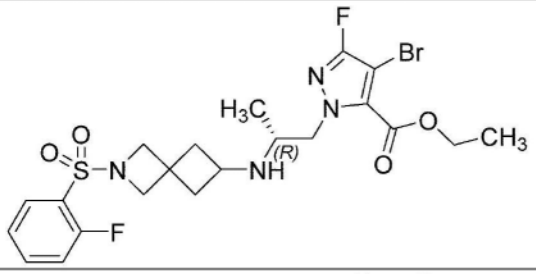
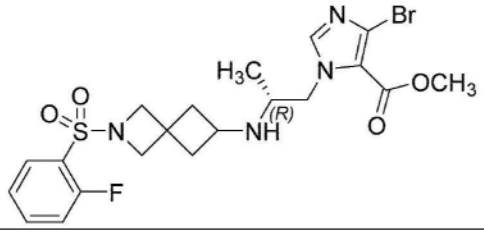
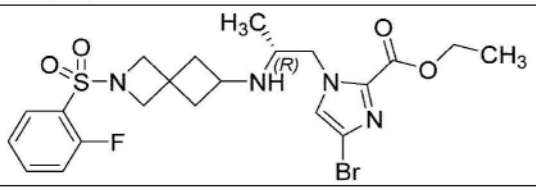
[1628] [表46-9]

[1629]

128		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
129		MS(ESI) m/z;491 [M+H]+
130		MS(ESI) m/z;509 [M+H]+
131		MS(ESI) m/z;559 [M+H]+
132		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
133		MS(ESI) m/z;485/487 [M+H]+
134		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+

[1630] [表46-10]

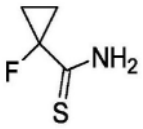
[1631]

135		MS(ESI) m/z;509 [M+H]+
136		MS(ESI) m/z;547/549 [M+H]+
137		MS(ESI) m/z;515/517 [M+H]+
138		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+

[1632] 参考例139

[1633] 1-氟环丙烷硫代甲酰胺的制造

[1634] [化学式122]

[1635] 

[1636] 在300mL茄形瓶中称取1-氟环丙烷甲酰胺2.33g及劳森试剂6.56g,加入四氢呋喃50mL。对其进行3小时加热回流搅拌。将反应液冷却至室温后,加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液,对有机层进行萃取。再次利用乙酸乙酯对水层进行萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对溶液进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~60/40)对所得到的5.84g的黄色油状物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物2.28g(收率为85%)。

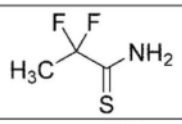
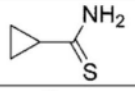
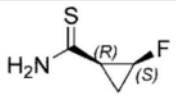
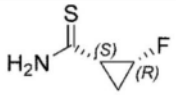
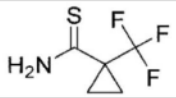
[1637] MS(ESI)m/z:120$[M+H]^+$

[1638] 参考例140~144:

[1639] 将对应的原料化合物与参考例139同样地实施处理,得到下述表47中记载的化合物。

[1640] [表47]

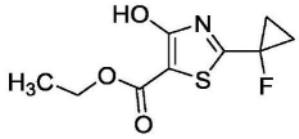
[1641]

参考例	结构式	物性值等
140		MS(ESI) m/z;124 [M-H]-
141		MS(ESI) m/z;102 [M+H]+
142		MS(ESI) m/z;118 [M-H]-
143		MS(ESI) m/z;120 [M+H]+
144		MS(ESI) m/z;170 [M+H]+

[1642] 参考例145

[1643] 2-(1-氟环丙基)-4-羟基-噻唑-5-甲酸乙酯的制造

[1644] [化学式123]

[1645] 

[1646] 在200mL茄形瓶中称取1-氟环丙烷硫代甲酰胺1.25g,加入甲苯20mL及溴丙二酸二乙酯1.84mL。接着加入吡啶2.5mL,于室温下搅拌5分钟后,于100℃搅拌6小时30分钟。将反应液冷却至室温后,加入柠檬酸水溶液,使pH为4,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对溶液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~50/50)对所得到的2.40g的橙色油状物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物839mg(收率为35%)。

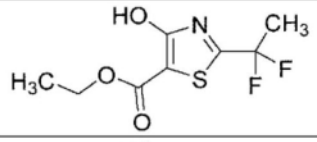
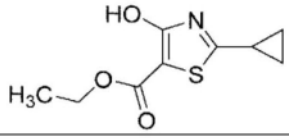
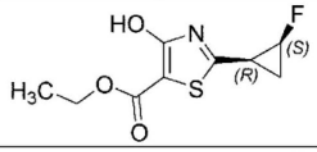
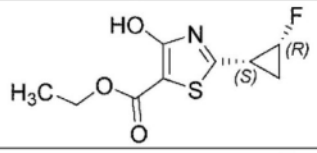
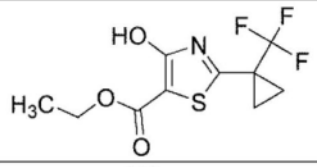
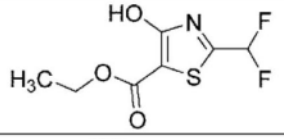
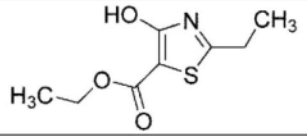
[1647] MS(ESI)m/z:232$[M+H]^+$

[1648] 参考例146~152:

[1649] 将对应的原料化合物与参考例145同样地实施处理,得到下述表48中记载的化合物。

[1650] [表48]

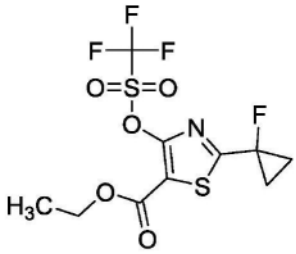
[1651]

参考例	结构式	物性值等
146		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
147		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
148		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
149		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
150		MS(ESI) m/z;282 [M+H]+
151		MS(ESI) m/z;224 [M+H]+
152		MS(ESI) m/z;202 [M+H]+

[1652] 参考例153

[1653] 2-(1-氟环丙基)-4-(三氟甲磺酰基氧基)噻唑-5-甲酸乙酯的制造

[1654] [化学式124]

[1655] 

[1656] 在100mL茄形瓶中称取2-(1-氟环丙基)-4-羟基-噻唑-5-甲酸乙酯764mg,加入二氯甲烷15mL及吡啶1.20mL,在冰冷却条件下搅拌。接着加入三氟甲磺酸酐1.00mL,于室温下搅拌3小时。再次对反应液进行冰冷却,加入饱和氯化铵水溶液。进一步加入水进行稀释后,利用乙酸乙酯:己烷=1:1混合溶剂进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸钠进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=95/5~80/20)对所得到的黄色油状物1.31g进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物1.02g(收率为85%)。

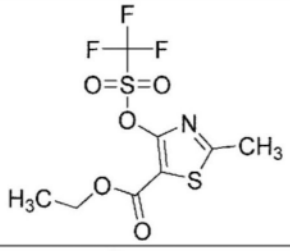
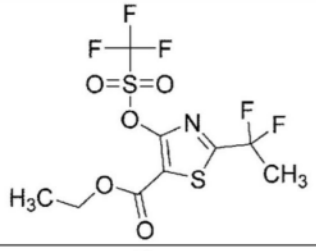
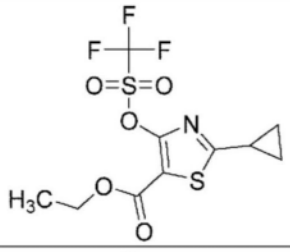
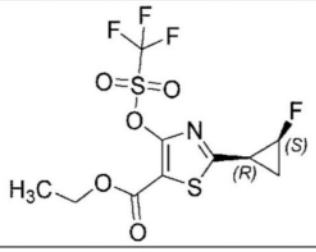
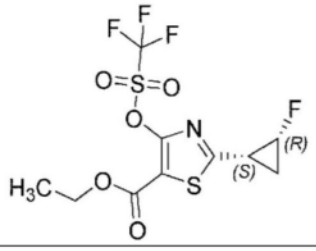
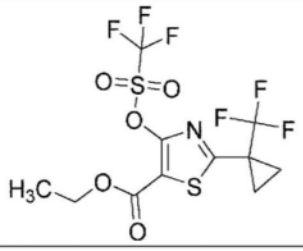
[1657] MS(ESI)m/z:364[M+H]$^+$

[1658] 参考例154～159:

[1659] 将对应的原料化合物与参考例153同样地实施处理,得到下述表49中记载的化合物。

[1660] [表49]

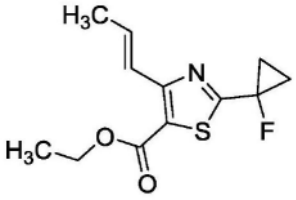
[1661]

参考例	结构式	物性值等
154		MS(ESI) m/z:320 [M+H]+
155		MS(ESI) m/z:370 [M+H]+
156		MS(ESI) m/z:346 [M+H]+
157		MS(ESI) m/z:364 [M+H]+
158		MS(ESI) m/z:364 [M+H]+
159		MS(ESI) m/z:414 [M+H]+

[1662] 参考例160

[1663] 2-(1-氟环丙基)-4-[(E)-丙烯-1-基]噻唑-5-甲酸乙酯的制造

[1664] [化学式125]

[1665] 

[1666] 在100mL茄形瓶中称取2-(1-氟环丙基)-4-(三氟甲磺酰基氧基)噻唑-5-甲酸乙酯1.01g,加入1,4-二氧杂环己烷12mL。接着加入(E)-丙烯基-1-三氟硼酸钾644mg、四(三苯基膦)钯378mg及2mol/L碳酸钠水溶液3.50mL,于100℃搅拌75分钟。将反应液冷却至室温,加入乙酸乙酯及饱和食盐水,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~80/20)对所得到的橙色油状物1.02g进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物671mg(收率为95%)。

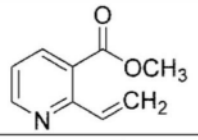
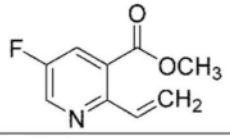
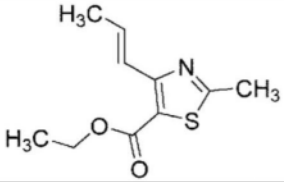
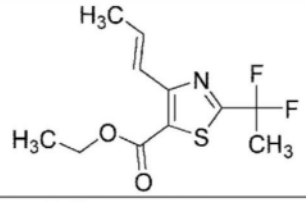
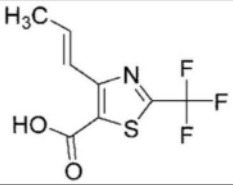
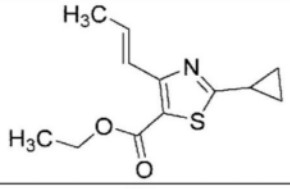
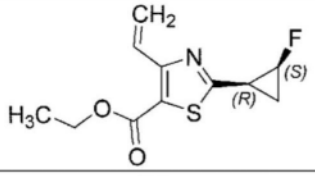
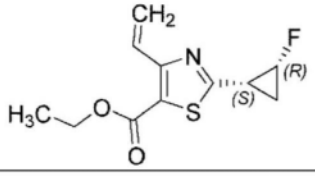
[1667] MS(ESI)m/z:256$[M+H]^+$

[1668] 参考例161~184:

[1669] 将对应的原料化合物与参考例160同样地实施处理,得到下述表50中记载的化合物。

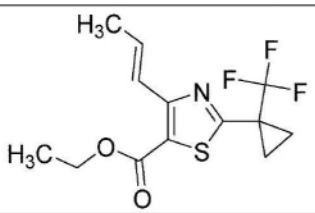
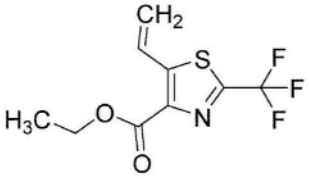
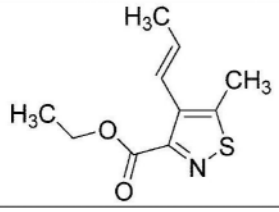
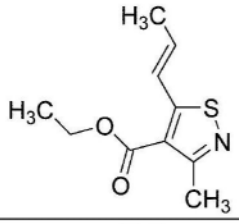
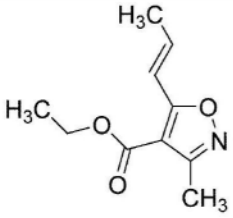
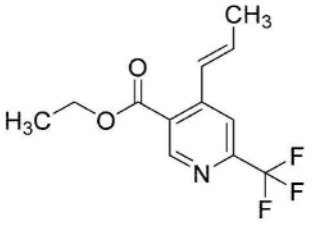
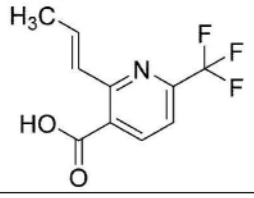
[1670] [表50-1]

[1671]

参考例	结构式	物性值等
161		MS(ESI) m/z;164 [M+H]+
162		MS(ESI) m/z;182 [M+H]+
163		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
164		MS(ESI) m/z;262 [M+H]+
165		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
166		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
167		MS(ESI) m/z;242 [M+H]+
168		MS(ESI) m/z;242 [M+H]+

[1672] [表50-2]

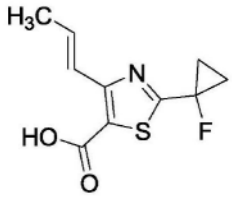
[1673]

169		MS(ESI) m/z;306 [M+H]+
170		MS(ESI) m/z;252 [M+H]+
180		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
181		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
182		MS(ESI) m/z;196 [M+H]+
183		MS(ESI) m/z;260 [M+H]+
184		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+

[1674] 参考例185

[1675] 2-(1-氟环丙基)-4-[(E)-丙-1-烯基]噻唑-5-甲酸的制造

[1676] [化学式126]

[1677] 

[1678] 在100mL茄形瓶中称取2-(1-氟环丙基)-4-[(E)-丙-1-烯基]噻唑-5-甲酸乙酯665mg,加入甲醇7.0mL及四氢呋喃3.0mL。接着加入1mol/L氢氧化钠水溶液6.0mL,于室温下搅拌150分钟。向反应液中加入1mol/L盐酸6.0mL,利用蒸发器将约10mL溶剂蒸馏除去后,加入1mol/L盐酸2.0mL及水,使pH为4。滤取所析出的固体,利用水进行洗涤后,进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物591mg(收率为100%)。

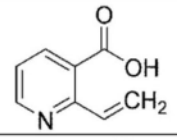
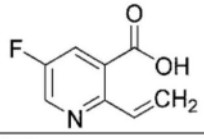
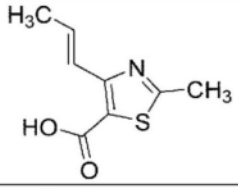
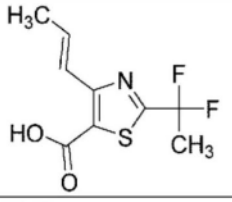
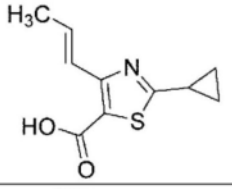
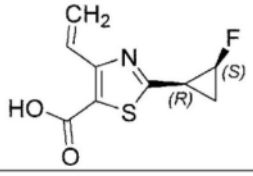
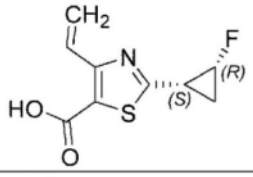
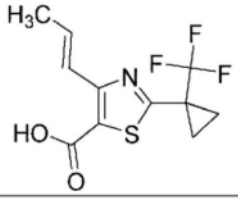
[1679] MS(ESI)m/z:228[M+H]$^+$

[1680] 参考例186～198:

[1681] 将对应的原料化合物与参考例185同样地实施处理,得到下述表51中记载的化合物。

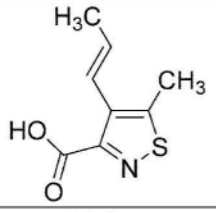
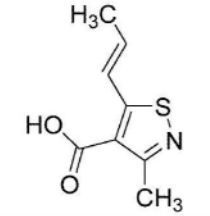
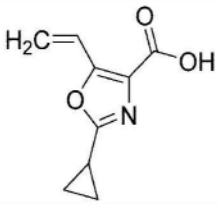
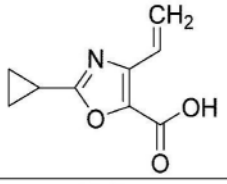
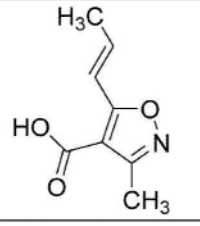
[1682] [表51-1]

[1683]

参考例	结构式	物性值等
186		MS(ESI) m/z;150 [M+H]+
187		MS(ESI) m/z;168 [M+H]+
188		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
189		MS(ESI) m/z;234 [M+H]+
190		MS(ESI) m/z;210 [M+H]+
191		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
192		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
193		MS(ESI) m/z;278 [M+H]+

[1684] [表51-2]

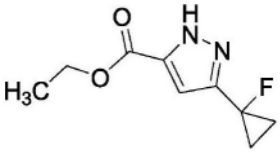
[1685]

194		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
195		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
196		MS(ESI) m/z;180 [M+H]+
197		MS(ESI) m/z;180 [M+H]+
198		MS(ESI) m/z;168 [M+H]+

[1686] 参考例199

[1687] 3-(1-氟环丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制造

[1688] [化学式127]

[1689] 

[1690] (1)在冰冷却条件下,使氢化钠(60%)1.18g悬浮于四氢呋喃20mL中,以滴加方式加入1-(1-氟环丙基)乙酮1500mg。在冰冷却条件下搅拌0.5小时。在冰冷却条件下向反应液中加入草酸二乙酯4.39g。升温至室温,搅拌1.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。向水层中加入1mol/L盐酸水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~60/40)对所得到的残余物进行纯化,由此以褐色油状物的形态得到4-(1-氟环丙基)-2,4-二氧代丁酸乙酯2.70g(收率为91%)。

[1691] MS(ESI)m/z:203$[M+H]^+$

[1692] (2)使上述(1)中得到的4-(1-氟环丙基)-2,4-二氧代丁酸乙酯2.70g溶解于乙醇30mL中,加入一水合肼661mg。于60℃搅拌1小时。对反应液进行浓缩,使溶液量成为1/3左

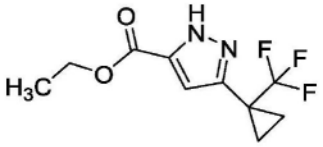
右,加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～45/55)对所得到的残余物进行纯化,由此以浅黄色粉末的形态得到标题化合物1.99g(收率为76%)。

[1693] MS(ESI)m/z:199[M+H]$^+$

[1694] 参考例200

[1695] 3-[1-(三氟甲基)环丙基]-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制造

[1696] [化学式128]

[1697] 

[1698] (1)使N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺1000mg溶解于四氢呋喃10mL中,在冰冷却条件下以滴加方式加入甲基溴化镁(3mol/L乙醚溶液)5.07mL。升温至室温,搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,利用乙醚进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,以350Mbar对滤液进行减压浓缩。在残留少量溶液时停止浓缩,得到1-[1-(三氟甲基)环丙基)]乙酮的粗产物。

[1699] (2)使氢化钠(60%)406mg悬浮于四氢呋喃15mL中,在冰冷却条件下加入上述(1)中制造的1-[1-(三氟甲基)环丙基)]乙酮的粗产物。直接搅拌0.5小时。在冰冷却条件下向反应液中加入草酸二乙酯1.11g。升温至室温,搅拌1.5小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,利用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此得到2,4-二氧代-4-[1-(三氟甲基)环丙基]丁酸乙酯的粗产物。

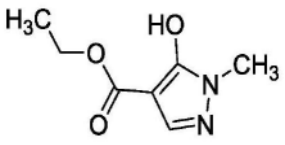
[1700] (3)使上述(2)中得到的2,4-二氧代-4-[1-(三氟甲基)环丙基]丁酸乙酯的粗产物溶解于乙醇10mL中,加入一水合肼254mg,于50℃搅拌0.5小时。滤去不溶物后,向滤液中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20～65/35)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物330mg(3阶段收率为26%)。

[1701] MS(ESI)m/z:249[M+H]$^+$

[1702] 参考例201

[1703] 5-羟基-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯的制造

[1704] [化学式129]

[1705] 

[1706] 于0℃向乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯3.00g的乙醇15.0mL混合物中加入甲基肼710mg,于室温搅拌2小时,进一步加热回流3小时。放冷至室温后,将溶剂加热并在减压下蒸馏除去,利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0～95/5)进行纯化。收集级分并进行浓

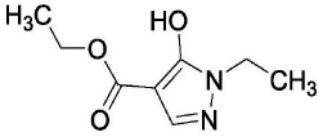
缩,由此以无色粉末的形态得到标题化合物364mg(收率为15%)。

[1707] MS(ESI)m/z:171[M+H]+

[1708] 参考例202

[1709] 1-乙基-5-羟基-吡唑-4-甲酸乙酯的制造

[1710] [化学式130]

[1711] 

[1712] 于0℃向乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯3.00g的乙醇30.0mL混合物中加入乙基肼920mg,直接搅拌1小时。进一步加热回流1小时。放冷至室温后,加入碳酸钾2.30g,加热回流1小时。放冷至室温后,使用1N盐酸进行中和,向反应混合物中加入水和氯仿并进行分液,再次利用氯仿从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用IPE对残余物进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物630mg(收率为25%)。

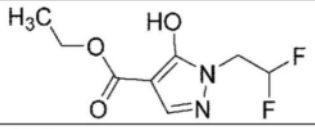
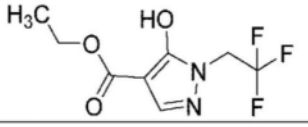
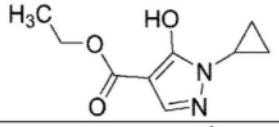
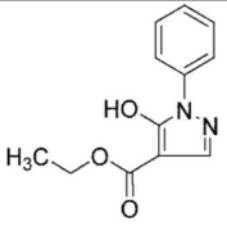
[1713] MS(ESI)m/z:185[M+H]+

[1714] 参考例203~206:

[1715] 将对应的原料化合物与参考例202同样地实施处理,得到下述表52中记载的化合物。

[1716] [表52]

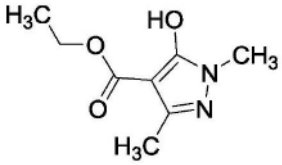
[1717]

参考例	结构式	物性值等
203		MS(ESI) m/z:221 [M+H]+
204		MS(ESI) m/z:239 [M+H]+
205		MS(ESI) m/z:197 [M+H]+
206		MS(ESI) m/z:233 [M+H]+

[1718] 参考例207

[1719] 5-羟基-1,3-二甲基-吡唑-4-甲酸乙酯的制造

[1720] [化学式131]

[1721] 

[1722] (1)于室温向丙二酸乙酯15.0g的乙腈150mL混合物中加入氯化镁9.00g。冷却至0℃,将三乙基胺19.0g分成数次加入。于0℃搅拌15分钟后,加入乙酰氯7.70g,于室温搅拌一整夜。冷却至0℃,加入6N盐酸而使其成为酸性后,向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此以淡黄色油状物的形态得到2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g(收率为99%)。

[1723] (2)于室温向2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g的DMF200mL的混合物中加入碳酸钾16.7g,于室温搅拌30分钟。于室温加入硫酸二甲酯18.6g,搅拌3天。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(100mL)。加入乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~70/30)对所得到的残余物进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以无色油状物的形态得到2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯21.4g(收率为66%)。

[1724] (3)于0℃向2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯3.00g的乙醇15.0mL混合物中加入甲基肼660mg。于室温搅拌2小时,进一步加热回流3小时。放冷至室温后,进行减压浓缩。利用乙酸乙酯对残余物进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以无色粉末的形态得到标题化合物756mg(收率为32%)。

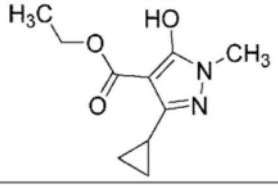
[1725] MS(ESI)m/z:185[M+H]$^+$

[1726] 参考例208:

[1727] 将对应的原料化合物与参考例207同样地实施处理,得到下述表53中记载的化合物。

[1728] [表53]

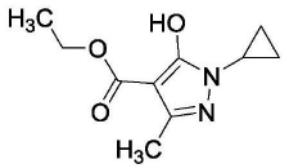
[1729]

参考例	结构式	物性值等
208		MS(ESI) m/z;211 [M+H]+

[1730] 参考例209

[1731] 1-环丙基-5-羟基-3-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯

[1732] [化学式132]

[1733] 

[1734] (1)于室温向丙二酸二乙酯15.0g的乙腈150mL混合物中加入氯化镁9.00g。冷却至0℃,将三乙基胺19.0g分成数次加入。于0℃搅拌15分钟后,加入乙酰氯7.70g,于室温搅拌一整夜。冷却至0℃,加入6N盐酸而使其成为酸性后,向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此以淡黄色油状物的形态得到2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g(收率为99%)。

[1735] (2)于室温向2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g的DMF200mL的混合物中加入碳酸钾16.7g,于室温搅拌30分钟。于室温加入硫酸二甲酯18.6g,搅拌3天。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(100mL)。加入乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10~70/30)进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以无色油状物的形态得到2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯21.4g(收率为66%)。

[1736] (3)于室温向2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯2.00g的乙醇20.0mL混合物中加入20%乙醇钠乙醇溶液10.6g及环丙基肼盐酸盐1.13g,于100℃加热搅拌1小时。冷却至0℃,加入1N盐酸而使其成为盐酸酸性后,向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用二异丙基醚对残余物进行悬浮洗涤,滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥,由此以淡黄色粉末的形态得到标题化合物183mg(收率为10%)。

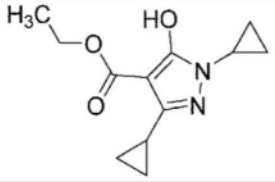
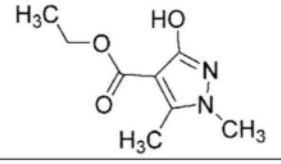
[1737] MS(ESI)m/z:211[M+H]$^+$

[1738] 参考例210~211:

[1739] 将对应的原料化合物与参考例209同样地实施处理,得到下述表54记载的化合物。

[1740] [表54]

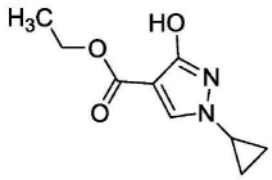
[1741]

参考例	结构式	物性值等
210		MS(ESI) m/z;237 [M+H]+
211		MS(ESI) m/z;185 [M+H]+

[1742] 参考例212

[1743] 1-环丙基-3-羟基-吡唑-4-甲酸乙酯

[1744] [化学式133]

[1745] 

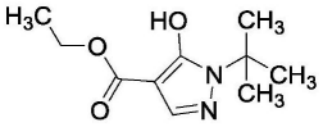
[1746] 于室温向乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯1.00g的乙醇10.0mL混合物中加入20％乙醇钠乙醇溶液4.80g及环丙基肼盐酸盐500mg，于100℃加热搅拌30分钟。冷却至0℃，加入1N盐酸而使其成为酸性后，向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液，再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层，利用饱和食盐水进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物，对滤液进行减压浓缩。利用二异丙基醚对残余物进行悬浮洗涤，滤取固体。对所得到的固体进行减压干燥，由此以无色粉末的形态得到标题化合物312mg(收率为34％)。

[1747] MS(ESI)m/z:197[M+H]$^+$

[1748] 参考例213

[1749] 1-叔丁基-5-羟基-吡唑-4-甲酸乙酯

[1750] [化学式134]

[1751] 

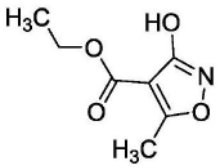
[1752] 于0℃向乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯3.00g的乙醇15.0mL混合物中加入叔丁基肼盐酸盐1.90g及碳酸钾7.70g，于室温搅拌1小时。进一步加热回流1小时。放冷至室温后，将溶剂加热并在减压下蒸馏除去。向残余物中加入DMF30.0mL及碳酸钾3.90g，于100℃搅拌1小时。继续于180℃加热搅拌1小时。放冷至室温后，使用1N盐酸进行中和，向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液，再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层，利用饱和食盐水进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物，对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去，利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝90/10～70/30)进行纯化。收集级分并进行浓缩，由此以棕色油状物的形态得到标题化合物1.71g(收率为58％)。

[1753] MS(ESI)m/z:213[M+H]$^+$

[1754] 参考例214

[1755] 3-羟基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[1756] [化学式135]

[1757] 

[1758] (1)于室温向丙二酸二乙酯15.0g的乙腈150mL混合物中加入氯化镁9.00g。冷却至0℃，将三乙基胺19.0g分成数次加入。于0℃搅拌15分钟后，加入乙酰氯7.70g，于室温搅拌一整夜。冷却至0℃，加入6N盐酸而使其成为酸性后，向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液，再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层，利用饱和食盐水进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物，对滤液进行减压浓缩，由此以淡黄色油状物的形态得到2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g(收率为99％)。

[1759] (2)于室温向2-乙酰基丙二酸二乙酯18.8g的DMF200mL的混合物中加入碳酸钾16.7g,于室温搅拌30分钟。于室温加入硫酸二甲酯18.6g,搅拌3天。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(100mL)。加入乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10～70/30)进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以无色油状物的形态得到2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯21.4g(收率为66%)。

[1760] (3)于室温向2-(1-乙氧基亚乙基)丙二酸二乙酯2.00g的乙醇20.0mL混合物中加入20%乙醇钠乙醇溶液9.20g及羟基胺盐酸盐850mg,于室温搅拌一整夜。冷却至0℃,加入1N盐酸而使其成为酸性后,向反应混合物中加入水和乙酸乙酯并进行分液,再次利用乙酸乙酯从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去,利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0～95/5)进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以淡黄色固体的形态得到标题化合物720mg(收率为48%)。

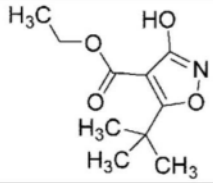
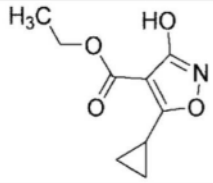
[1761] MS(ESI)m/z:172$[M+H]^+$

[1762] 参考例215～216:

[1763] 将对应的原料化合物与参考例214同样地实施处理,得到下述表55中记载的化合物。

[1764] [表55]

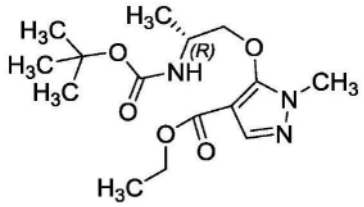
[1765]

参考例	结构式	物性值等
215		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
216		MS(ESI) m/z;198 [M+H]+

[1766] 参考例217

[1767] 5-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯的制造

[1768] [化学式136]

[1769] 

[1770] 于室温向5-羟基-1-甲基-吡唑-4-甲酸乙酯300mg的四氢呋喃6.00mL混合物中加入N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯380mg及三苯基膦930mg。进一步于室温

加入偶氮二羧酸二乙酯的2.2摩尔/L甲苯溶液1.60mL。将反应混合物于室温搅拌1小时。对滤液进行减压浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～50/50)对所得到的残余物进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以淡黄色油状物的形态得到标题化合物883mg(收率为153%,混合物)。

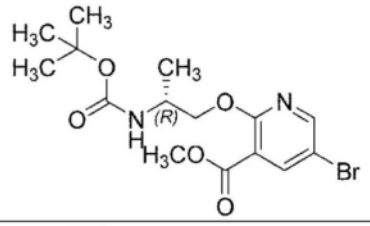
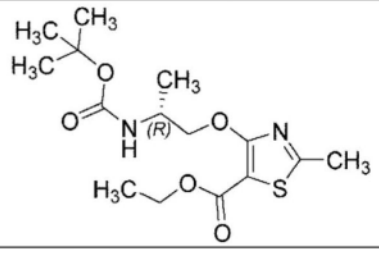
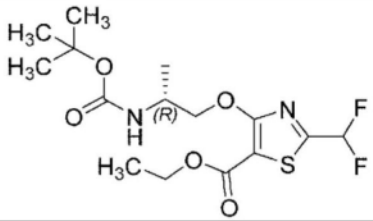
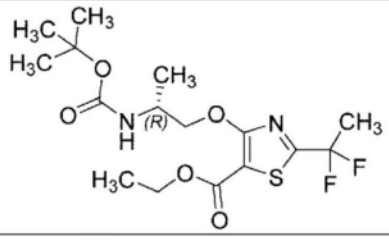
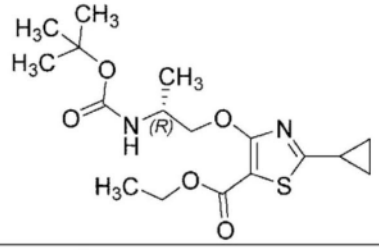
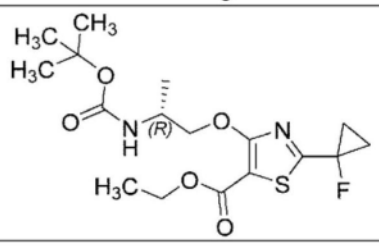
[1771] MS(ESI)m/z:328$[M+H]^+$

[1772] 参考例218～286:

[1773] 将对应的原料化合物与参考例217同样地实施处理,得到下述表56中记载的化合物。

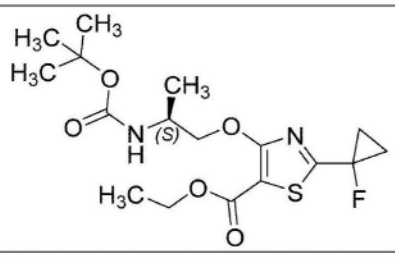
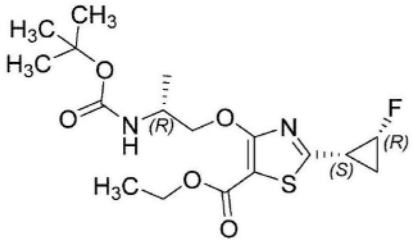
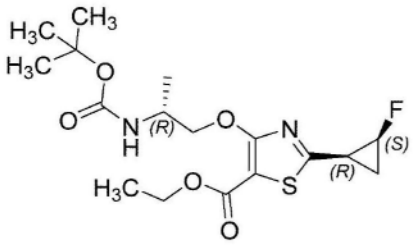
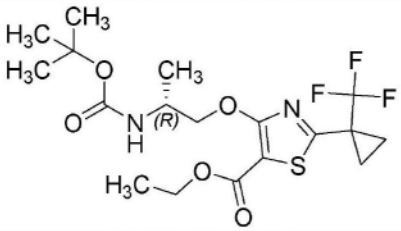
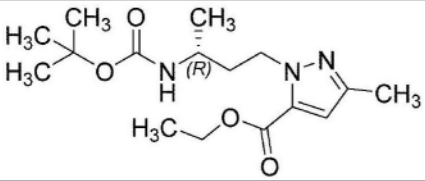
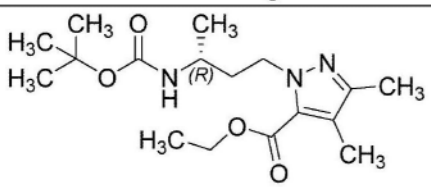
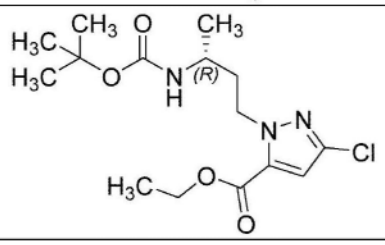
[1774] [表56-1]

[1775]

参考例	结构式	物性值等
218		MS(ESI) m/z;289/291 [M-Boc+H]+
219		MS(ESI) m/z;345 [M+H]+
220		MS(ESI) m/z;281 [M-Boc+H]+
221		MS(ESI) m/z;295 [M-Boc+H]+
222		MS(ESI) m/z;371 [M+H]+
223		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+

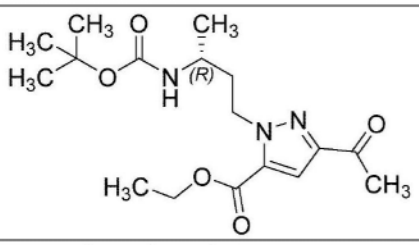
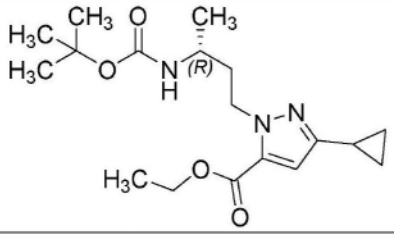
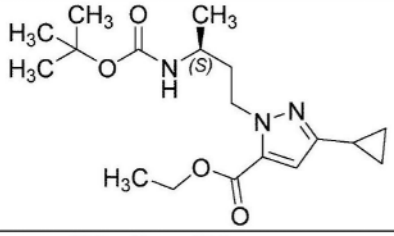
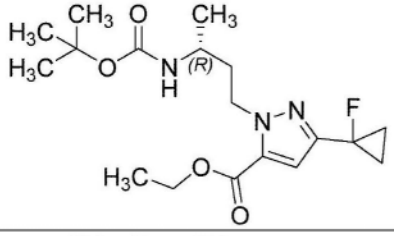
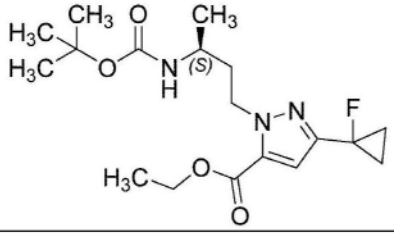
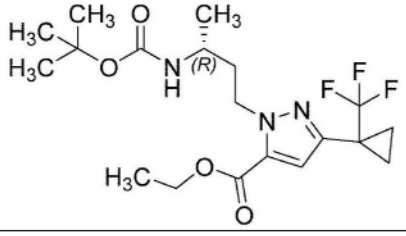
[1776] [表56-2]

[1777]

224		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
225		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
226		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
227		MS(ESI) m/z;439 [M+H]+
228		MS(ESI) m/z;326 [M+H]+
229		MS(ESI) m/z;340 [M+H]+
230		MS(ESI) m/z;246/248 [M-Boc+H]+

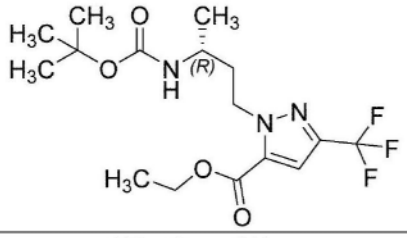
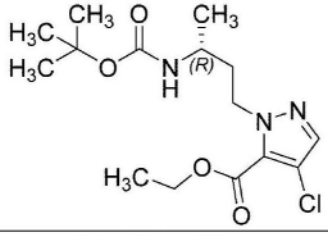
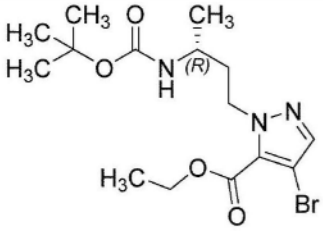
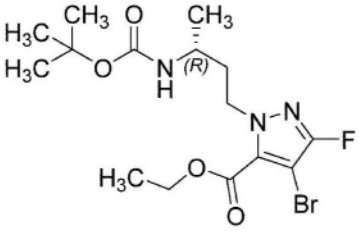
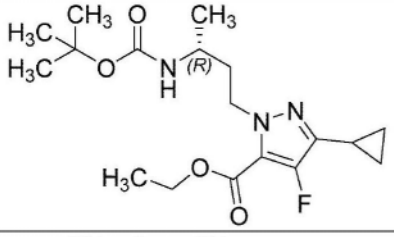
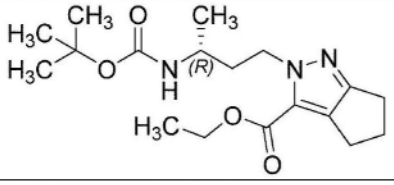
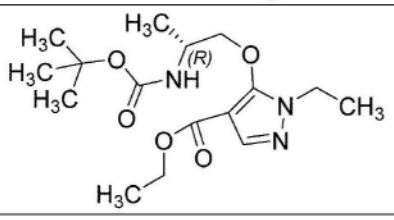
[1778] [表56-3]

[1779]

231		MS(ESI) m/z;298 [M-tBu+H]+
232		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
233		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
234		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
235		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
236		MS(ESI) m/z;420 [M+H]+

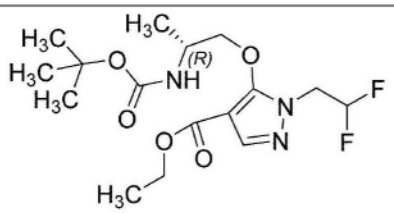
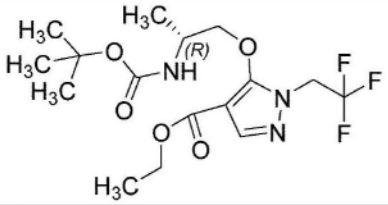
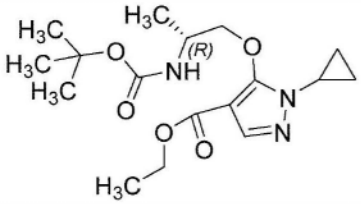
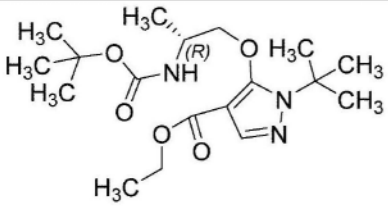
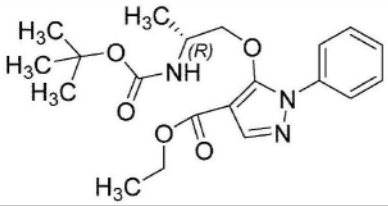
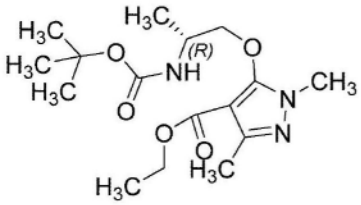
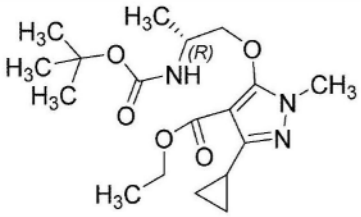
[1780] [表56-4]

[1781]

237		MS(ESI) m/z;280 [M-Boc+H]+
238		MS(ESI) m/z;346/348 [M+H]+
239		MS(ESI) m/z;290/292 [M-Boc+H]+
240		MS(ESI) m/z;308/310 [M-Boc+H]+
241		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
243		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
244		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+

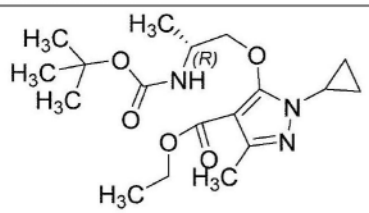
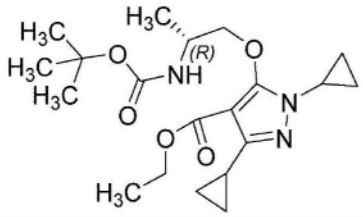
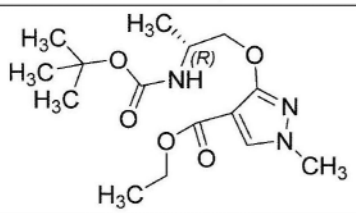
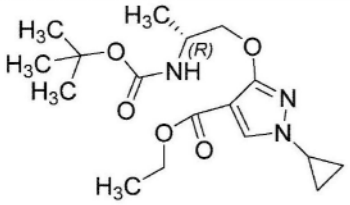
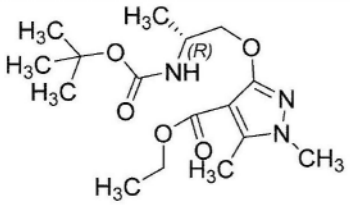
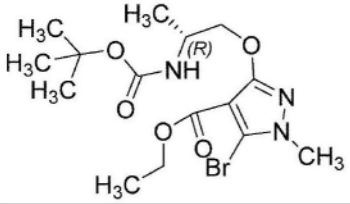
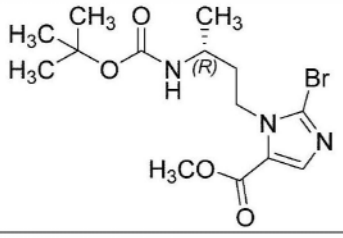
[1782] [表56-5]

[1783]

245		MS(ESI) m/z;378 [M+H]+
246		MS(ESI) m/z;396 [M+H]+
247		MS(ESI) m/z;354 [M+H]+
248		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
249		MS(ESI) m/z;390 [M+H]+
250		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+
251		MS(ESI) m/z;368 [M+H]+

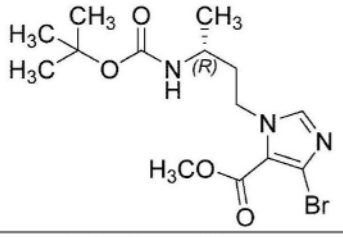
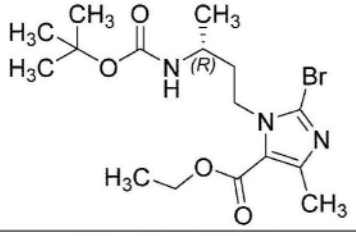
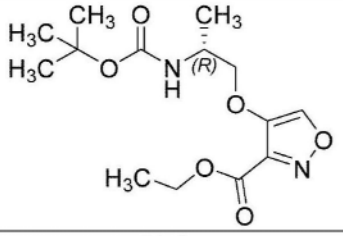
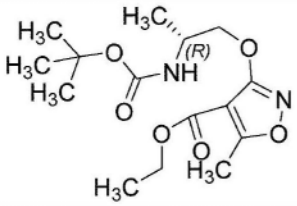
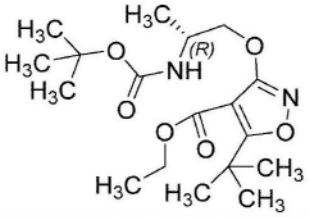
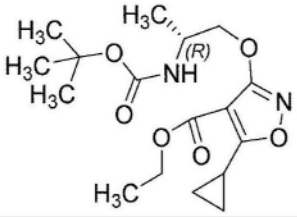
[1784] [表56-6]

[1785]

252		MS(ESI) m/z;368 [M+H]+
253		MS(ESI) m/z;394 [M+H]+
254		MS(ESI) m/z;328 [M+H]+
255		MS(ESI) m/z;354 [M+H]+
256		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+
257		MS(ESI) m/z;406/408 [M+H]+
258		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+

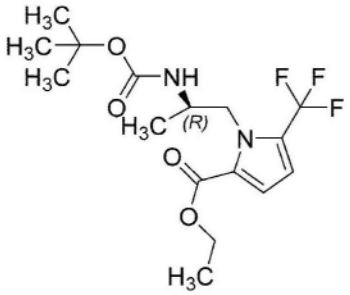
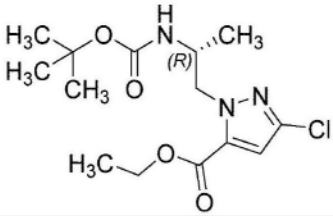
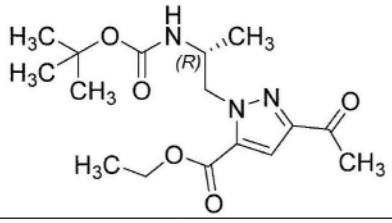
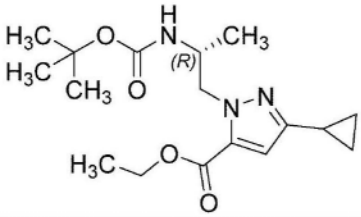
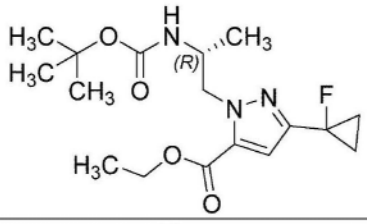
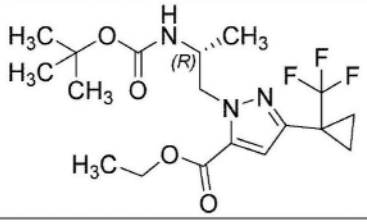
[1786] [表56-7]

[1787]

259		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+
260		MS(ESI) m/z;404/406 [M+H]+
270		MS(ESI) m/z;215 [M-Boc+H]+
271		MS(ESI) m/z;329 [M+H]+
272		MS(ESI) m/z;371 [M+H]+
273		MS(ESI) m/z;355 [M+H]+

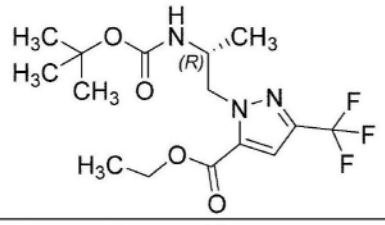
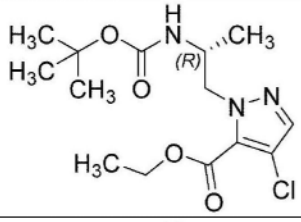
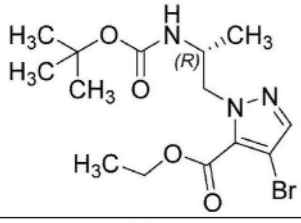
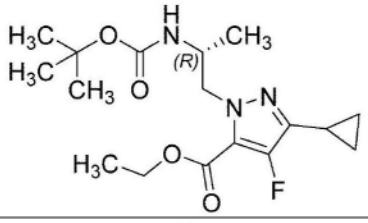
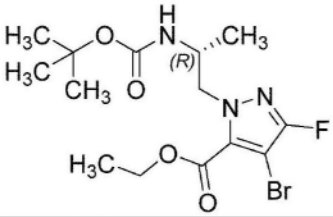
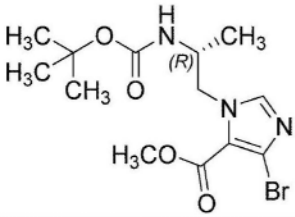
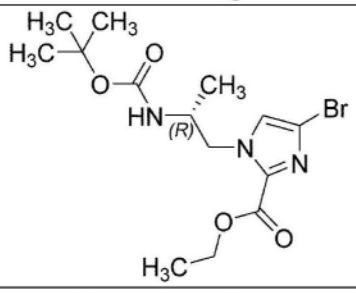
[1788] [表56-8]

[1789]

274		MS(ESI) m/z;265 [M-Boc+H]+
275		MS(ESI) m/z;232/234 [M-Boc+H]+
276		MS(ESI) m/z;240 [M-Boc+H]+
277		MS(ESI) m/z;338 [M+H]+
278		MS(ESI) m/z;356 [M+H]+
279		MS(ESI) m/z;306 [M-Boc+H]+

[1790] [表56-9]

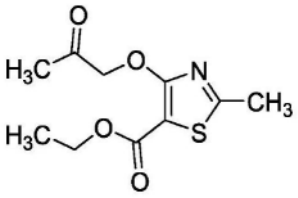
[1791]

280		MS(ESI) m/z;266 [M-Boc+H]+
281		MS(ESI) m/z;332/334 [M+H]+
282		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+
283		MS(ESI) m/z;356 [M+H]+
284		MS(ESI) m/z;294/296 [M-Boc+H]+
285		MS(ESI) m/z;362/364 [M+H]+
286		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+

[1792] 参考例287

[1793] 4-丙酮基氧基-2-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯的制造

[1794] [化学式137]

[1795] 

[1796] 在50mL茄形瓶中称取4-羟基-2-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯484mg,加入N,N-二甲基甲酰胺5.0mL。接着加入氢化钠(60%)109mg,于室温下搅拌5分钟。接着加入氯丙酮300μL,于室温下搅拌20分钟。然后于50℃搅拌160分钟。向反应液中加入乙酸乙酯及饱和食盐水,对有机层进行萃取。再次利用乙酸乙酯对水层进行萃取,将有机层混合。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30~30/70)对所得到的1.38g的棕色油状物进行纯化,由此以黄色固体的形态得到标题化合物225mg(收率为36%)。

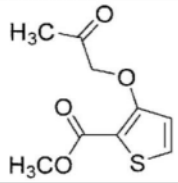
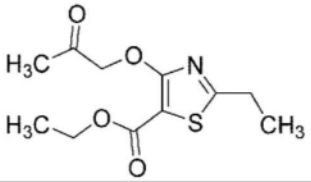
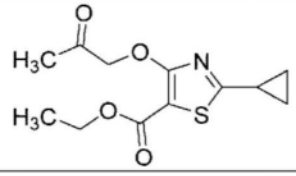
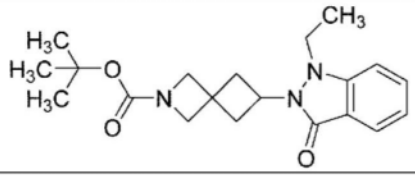
[1797] MS(ESI)m/z:244[M+H]$^+$

[1798] 参考例288~291:

[1799] 将对应的原料化合物与参考例287同样地实施处理,得到下述表57中记载的化合物。

[1800] [表57]

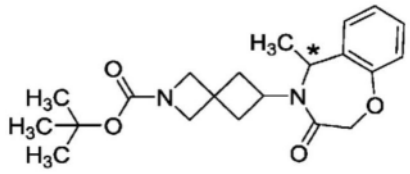
[1801]

参考例	结构式	物性值等
288		MS(ESI) m/z;215 [M+H]+
289		MS(ESI) m/z;258 [M+H]+
290		MS(ESI) m/z;270 [M+H]+
291		MS(ESI) m/z;358 [M+H]+

[1802] 参考例292

[1803] 6-(5-甲基-3-氧代-5H-1,4-苯并氧氮杂䓬-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1804] [化学式138]

[1805] 

外消旋体

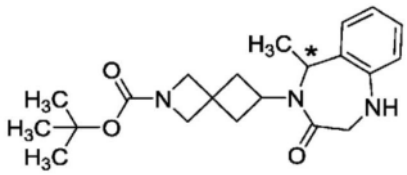
[1806] 将6-[(2-溴乙酰基)-[1-(2-羟基苯基)乙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯63.9mg、碳酸钾55mg的乙腈1.5mL混合物于95℃搅拌3小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20～0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色无定形固体的形态得到标题化合物38.9mg(收率为78%)。

[1807] MS(ESI)m/z:373[M+H]$^+$

[1808] 参考例293

[1809] 6-(5-甲基-3-氧代-2,5-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-基)-2-氮杂螺[3.3]-庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1810] [化学式139]

[1811] 

外消旋体

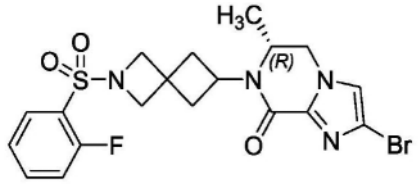
[1812] 将6-[(2-溴乙酰基)-[1-[2-[(2-溴乙酰基)氨基]苯基]乙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯44.6mg溶解于4N氢氧化钠水溶液1mL、四氢呋喃0.5mL中,于60℃搅拌30分钟,于室温搅拌15小时。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性油状物的形态得到标题化合物2.7mg(收率为8.3%)。

[1813] MS(ESI)m/z:316[M-tBu+H]$^+$

[1814] 参考例294

[1815] (6R)-2-溴-7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-酮的制造

[1816] [化学式140]

[1817] 

[1818] 使4-溴-1-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基]咪唑-2-甲酸乙酯100mg溶解于1,2-二氯乙烷2mL中,加入三甲基铝(1mol/L己烷溶液)378μL。于70℃搅拌4小时。向反应液中补加三甲基铝(1mol/L己烷溶液)756μL,于70℃搅拌5

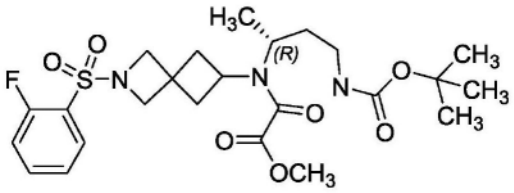
小时。向反应混合物中加入罗谢尔盐水溶液，利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥后进行过滤，对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂：己烷/乙酸乙酯＝40/60～0/100)对所得到的残余物进行纯化，由此以褐色粉末的形态得到标题化合物18mg(收率为20％)。

[1819] MS(ESI)m/z：483/485[M+H]$^+$

[1820] 参考例295

[1821] 2-[[(1R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-丙基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]-2-氧代乙酸甲酯的制造

[1822] [化学式141]

[1823] 

[1824] 向N-[(3R)-3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁基]氨基甲酸叔丁酯2.00g的二氯甲烷20.0mL混合物中，于室温加入三乙基胺0.760mL及甲基草酰氯0.46mL，直接搅拌30分钟。向反应混合物中加入水和氯仿并进行分液，再次利用氯仿从水层中萃取。合并有机层，利用饱和食盐水进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物，对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去，利用硅胶柱色谱法(溶剂：己烷/乙酸乙酯＝70/30～50/50)进行纯化。收集级分并进行浓缩，由此以无色非晶体的形态得到标题化合物2.18g(收率为91％)。

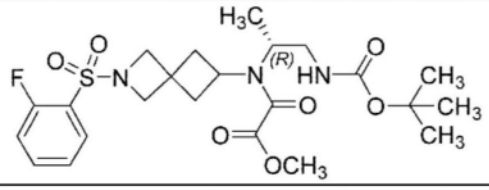
[1825] MS(ESI)m/z：528[M+H]$^+$

[1826] 参考例296：

[1827] 将对应的原料化合物与参考例295同样地实施处理，得到下述表58中记载的化合物。

[1828] [表58]

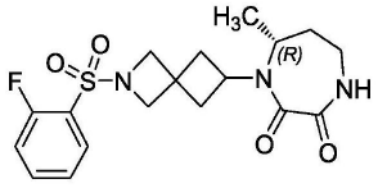
[1829]

参考例	结构式	物性值等
296		MS(ESI) m/z;514 [M+H]+

[1830] 参考例297

[1831] (7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2,3-二酮的制造

[1832] [化学式142]

[1833] 

[1834] 向2-[[(1R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-丙基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂双环[3.3]庚烷-6-基]氨基]-2-氧代乙酸甲酯2.18g的二氯甲烷20.0mL混合物中,于室温加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯0.880mL,直接搅拌30分钟后,将溶剂加热并在减压下蒸馏除去。向所得到的残余物中加入二氯甲烷20.0mL后,于室温加入三乙基胺2.30mL,加热回流1小时。冷却至室温后,加入1N盐酸进行中和。加入氯仿并进行分液,再次利用氯仿从水层中萃取。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。滤去不溶物,对滤液进行减压浓缩。将溶剂加热并在减压下蒸馏除去,利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~95/5)进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以无色粉体的形态得到标题化合物837mg(收率为51%)。

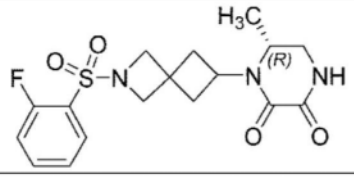
[1835] MS(ESI)m/z:396[M+H]$^+$

[1836] 参考例298:

[1837] 将对应的原料化合物与参考例297同样地实施处理,得到下述表59中记载的化合物。

[1838] [表59]

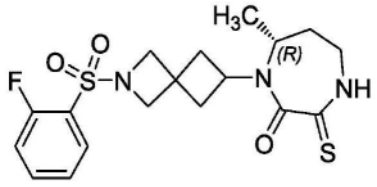
[1839]

参考例	结构式	物性值等
298		MS(ESI) m/z:382 [M+H]+

[1840] 参考例299

[1841] (7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-3-硫代-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮的制造

[1842] [化学式143]

[1843] 

[1844] 向(7R)-1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2,3-二酮810mg的四氢呋喃20.0mL混合物中,于室温加入劳森试剂420mg,于80℃加热搅拌1小时。冷却至室温后,补加四氢呋喃60.0mL及劳森试剂420mg,于80℃加热搅拌3小时。冷却至室温后,利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~95/5)对残余物进行纯化。收集级分并进行浓缩,由此以黄色油状物的形态得到标题化合物413mg(收率为49%)。

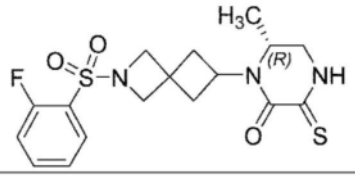
[1845] MS(ESI)m/z:412[M+H]$^+$

[1846] 参考例300：

[1847] 将对应的原料化合物与参考例299同样地实施处理，得到下述表60中记载的化合物。

[1848] [表60]

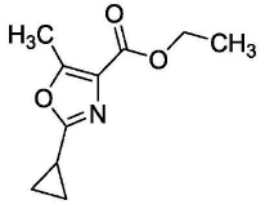
[1849]

参考例	结构式	物性值等
300		MS(ESI) m/z;398 [M+H]+

[1850] 参考例301

[1851] 2-环丙基-5-甲基-噁唑-4-甲酸乙酯的制造

[1852] [化学式144]

[1853] 

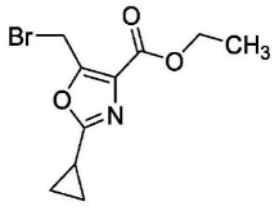
[1854] 向200mL茄形瓶中装入三苯基膦2.71g、碘2.62g、三乙基胺2.87mL，使其溶解于二氯甲烷25mL中(溶液(1))。向100mL茄形瓶中装入2-(环丙烷羰基氨基)-3-氧代丁酸乙酯1.10g，使其溶解于二氯甲烷25mL中，在冰冷却条件下滴加溶液(1)后，升温至室温，搅拌0.5小时。对反应混合物进行浓缩后，加入乙酸乙酯，利用硅藻土对不溶物进行过滤。利用10％亚硫酸氢钠水溶液、饱和食盐水对滤液进行洗涤，进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂：己烷/乙酸乙酯＝90/10～55/45)对所得到的残余物进行纯化，由此以淡黄色油状物的形态得到标题化合物592mg(收率为59％)。

[1855] MS(ESI)m/z:196$[M+H]^+$

[1856] 参考例302

[1857] 5-(溴甲基)-2-环丙基-噁唑-4-甲酸乙酯的制造

[1858] [化学式145]

[1859] 

[1860] 向10mL茄形瓶中装入2-环丙基-5-甲基-噁唑-4-甲酸乙酯592mg，使其溶解于四氯化碳15mL中。装入N-溴代琥珀酰亚胺701mg、2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)50mg后，于105℃加热回流24小时。放冷至室温后，加入水，利用氯仿进行萃取，进行浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝100/0～60/40)对所得到的残余物进行纯化，由此以褐色粘性体的形态得到标题化合物940mg(收率为113％)。

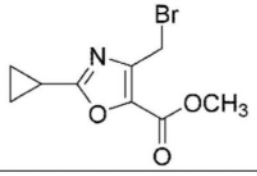
[1861] MS(ESI)m/z:274/276[M+H]+

[1862] 参考例303:

[1863] 将对应的原料化合物与参考例302同样地实施处理,得到下述表61中记载的化合物。

[1864] [表61]

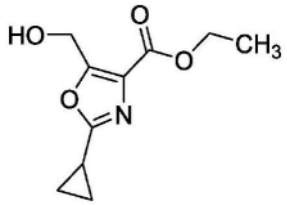
[1865]

参考例	结构式	物性值等
303		MS(ESI) m/z:260/262 [M+H]+

[1866] 参考例304

[1867] 2-环丙基-5-(羟基甲基)噁唑-4-甲酸乙酯的制造

[1868] [化学式146]

[1869] 

[1870] (1)向100mL茄形瓶中装入5-(溴甲基)-2-环丙基-噁唑-4-甲酸乙酯940mg,使其溶解于二甲基甲酰胺10mL中。加入甲酸钠700mg,于80℃加热搅拌15小时。于室温下放冷,加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水和饱和食盐水对有机层进行洗涤,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~40/60)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色油状物的形态得到2-环丙基-5-(甲酰氧基甲基)噁唑-4-甲酸乙酯581mg(收率为71%)。

[1871] MS(ESI)m/z:240[M+H]+

[1872] (2)向50mL茄形瓶中装入2-环丙基-5-(甲酰氧基甲基)噁唑-4-甲酸乙酯581mg,使其溶解于乙醇10mL中后,加热回流18小时。恢复至室温后,加入碳酸钾670mg,于室温搅拌120小时。加入饱和氯化铵水溶液,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=95/5~0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物504mg(收率为98%)。

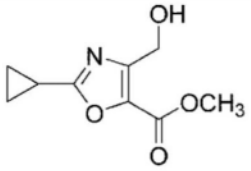
[1873] MS(ESI)m/z:212[M+H]+

[1874] 参考例305:

[1875] 将对应的原料化合物与参考例304同样地实施处理,得到下述表62中记载的化合物。

[1876] [表62]

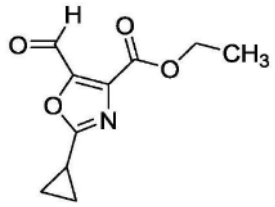
[1877]

参考例	结构式	物性值等
305		MS(ESI) m/z;198 [M+H]+

[1878] 参考例306

[1879] 2-环丙基-5-甲酰基-噁唑-4-甲酸乙酯的制造

[1880] [化学式147]

[1881] 

[1882] 向50mL茄形瓶中装入2-环丙基-5-(羟基甲基)噁唑-4-甲酸乙酯504mg,使其溶解于二氯甲烷15mL中。在冰冷却条件下加入戴斯-马丁试剂1250mg后,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取,对有机层进行浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物448mg(收率为90%)。

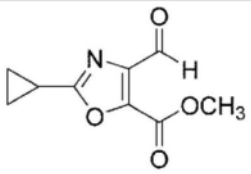
[1883] MS(ESI)m/z:210$[M+H]^+$

[1884] 参考例307:

[1885] 将对应的原料化合物与参考例306同样地实施处理,得到下述表63中记载的化合物。

[1886] [表63]

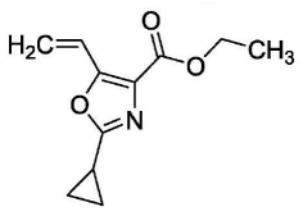
[1887]

参考例	结构式	物性值等
307		MS(ESI) m/z;196 [M+H]+

[1888] 参考例308

[1889] 2-环丙基-5-乙烯基-噁唑-4-甲酸乙酯的制造

[1890] [化学式148]

[1891] 

[1892] 向50mL茄形瓶中装入甲基三苯基溴化鏻410mg,使其溶解于四氢呋喃5mL中。在冰冷却条件下,加入1.55M正丁基锂己烷溶液0.75mL后,升温至室温,搅拌0.5小时。再次在冰冷却条件下冷却后,滴加2-环丙基-5-甲酰基-噁唑-4-甲酸乙酯156mg的四氢呋喃5mL溶液,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0～75/25)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物49.9mg(收率为32%)。

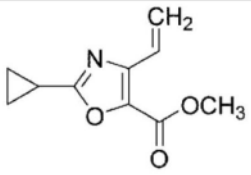
[1893] MS(ESI)m/z:208[M+H]$^+$

[1894] 参考例309:

[1895] 将对应的原料化合物与参考例308同样地实施处理,得到下述表64中记载的化合物。

[1896] [表64]

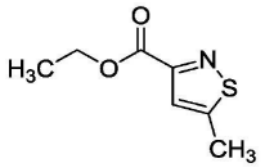
[1897]

参考例	结构式	物性值等
309		MS(ESI) m/z:194 [M+H]+

[1898] 参考例310

[1899] 5-甲基异噻唑-3-甲酸乙酯的制造

[1900] [化学式149]

[1901] 

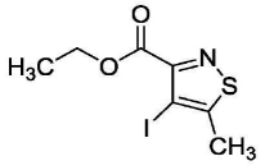
[1902] 使5-甲基异噻唑-3-甲酸500mg、硫酸18.7μL溶解于乙醇6mL中,于80℃搅拌4小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用硫酸镁对有机层进行干燥后,通至NH硅胶垫上而进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以褐色油状物的形态得到标题化合物516mg(收率为86%)。

[1903] MS(ESI)m/z:172[M+H]$^+$

[1904] 参考例311

[1905] 4-碘-5-甲基-异噻唑-3-甲酸乙酯的制造

[1906] [化学式150]

[1907] 

[1908] 使5-甲基异噻唑-3-甲酸乙酯510mg悬浮于三氟乙酸8mL中,加入N-碘代琥珀酰亚胺1005mg,于室温搅拌23小时。补加N-碘代琥珀酰亚胺1005mg,于室温搅拌22小时。进一步

升温至50℃,搅拌7小时。对反应混合物进行减压浓缩,向所得到的残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯并进行分液。依次利用硫代硫酸钠水溶液和饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥,进行过滤、浓缩,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物940mg(收率为97%)。

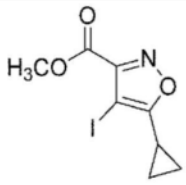
[1909] MS(ESI)m/z:298[M+H]$^+$

[1910] 参考例312:

[1911] 将对应的原料化合物与参考例311同样地实施处理,得到下述表65中记载的化合物。

[1912] [表65]

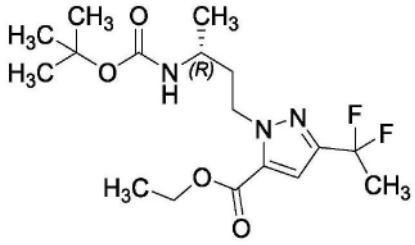
[1913]

参考例	结构式	物性值等
312		MS(ESI) m/z;294 [M+H]+

[1914] 参考例313

[1915] 2-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁基]-5-(1,1-二氟乙基)吡唑-3-甲酸乙酯的制造

[1916] [化学式151]

[1917] 

[1918] 使5-乙酰基-2-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁基]吡唑-3-甲酸乙酯1002mg溶解于氯仿7mL中,在冰冷却条件下以滴加方式加入二乙氨基三氟化硫7.43mL。升温至室温,搅拌69小时。向反应混合物中加入氯仿50mL而进行稀释。对其进行冰冷却,在搅拌下,滴加至饱和碳酸氢钠水溶液100mL中,进行淬灭。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~70/30)对所得到的残余物进行纯化,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物343mg(收率为32%)。

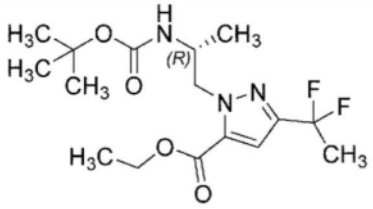
[1919] MS(ESI)m/z:276[M-Boc+H]$^+$

[1920] 参考例314:

[1921] 将对应的原料化合物与参考例313同样地实施处理,得到下述表66中记载的化合物。

[1922] [表66]

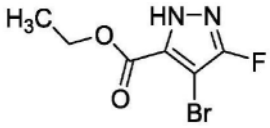
[1923]

参考例	结构式	物性值等
314		MS(ESI) m/z;262 [M-Boc+H]+

[1924] 参考例315

[1925] 4-溴-3-氟-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制造

[1926] [化学式152]

[1927] 

[1928] 使4-溴-1H-吡唑-5-甲酸乙酯800mg悬浮于乙腈15mL中,加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(1-chl oromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluorobor ate))1533mg,于70℃搅拌7小时。向反应液中补加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)1533mg,于70℃搅拌14小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入乙酸乙酯,进行悬浮洗涤,利用Phase-separator®进行过滤。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~70/30)对滤液进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物32mg(收率为5%)。

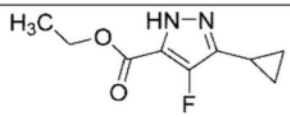
[1929] MS(ESI)m/z:235/237[M-H]-

[1930] 参考例316:

[1931] 将对应的原料化合物与参考例315同样地实施处理,得到下述表67中记载的化合物。

[1932] [表67]

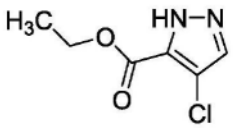
[1933]

参考例	结构式	物性值等
316		MS(ESI) m/z;199 [M+H]+

[1934] 参考例317

[1935] 4-氯-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制造

[1936] [化学式153]

[1937] 

[1938] 使1H-吡唑-5-甲酸乙酯1000mg悬浮于乙腈20mL中,加入N-氯代琥珀酰亚胺953mg,于室温搅拌16小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以无色粉末的形态得到标题化合物1269mg(收率为102%,包含少量的杂质)。

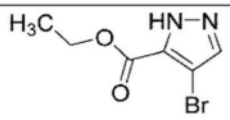
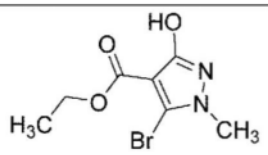
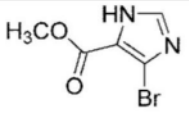
[1939] MS(ESI)m/z:175/177[M+H]$^+$

[1940] 参考例318～320:

[1941] 将对应的原料化合物、试剂与参考例317同样地实施处理,得到下述表68中记载的化合物。

[1942] [表68]

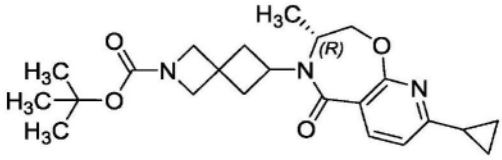
[1943]

参考例	结构式	物性值等
318		MS(ESI) m/z;219/221 [M+H]+
319		MS(ESI) m/z;249/251 [M+H]+
320		MS(ESI) m/z;205/207 [M+H]+

[1944] 参考例321

[1945] 6-[(3R)-8-环丙基-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-4-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1946] [化学式154]

[1947] 

[1948] 向50mL茄形瓶中装入6-[(3R)-8-氯-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-4-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯483.6mg、环丙烷硼酸153mg,使其溶解于甲苯10mL、1.26mol/L磷酸钾水溶液3mL中。加入(三环己基膦)二氯化钯100mg,于130℃加热回流1.3小时。向反应液中补加环丙烷硼酸153mg和(三环己基膦)二氯化钯100mg,于130℃加热回流1.3小时。向反应液中补加环丙烷硼酸153mg和(三环己基膦)二氯化钯100mg,于130℃加热回流1小时。向反应液中加入水30mL,利用氯仿30mL萃取3次,进行过滤、浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20～35/65)对所得到的残余物进行纯化,由此以灰色粉末的形态得到标题化合物262mg(收率为54%)。

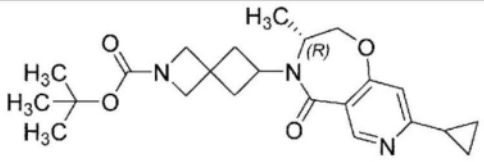
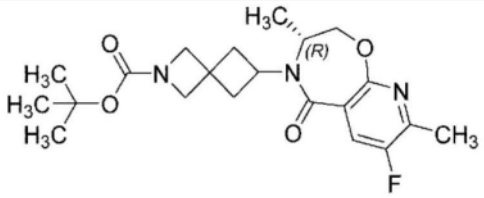
[1949] MS(ESI)m/z:414[M+H]$^+$

[1950] 参考例322～323:

[1951] 将对应的原料化合物与参考例321同样地实施处理,得到下述表69中记载的化合物。

[1952] [表69]

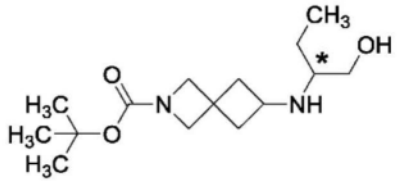
[1953]

参考例	结构式	物性值等
322		MS(ESI) m/z;414 [M+H]+
323		MS(ESI) m/z;406 [M+H]+

[1954] 参考例324

[1955] 6-[1-(羟基甲基)丙基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1956] [化学式155]

[1957] 

外消旋体

[1958] (1)使6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯800mg、N,N-二异丙基乙基胺0.978mL溶解于四氢呋喃8mL中,加入2-溴丁酸甲酯1023mg,于室温搅拌2小时。升温至50℃,搅拌7小时。进一步加热回流8小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯萃取2次。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色粘性体的形态得到6-(1-甲氧基羰基丙基氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯935mg。

[1959] MS(ESI)m/z:313[M+H]$^+$

[1960] (2)使6-(1-甲氧基羰基丙基氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯930mg溶解于四氢呋喃10mL、乙醇5mL中,加入硼氢化钠338mg、氯化钙991mg,于室温搅拌17小时。升温至60℃,搅拌6小时。向反应液中补加硼氢化钠225mg、氯化钙661mg,于60℃搅拌1小时。将反应液冷却至室温,利用氯仿进行稀释,对不溶物进行硅藻土过滤,向滤液中加入水,利用氯仿萃取2次。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以黄色油状物的形态得到标题化合物920mg(收率为109%,包含杂质)。

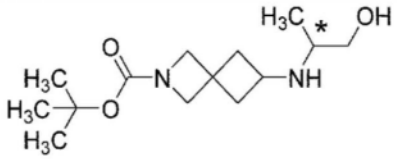
[1961] MS(ESI)m/z:285[M+H]$^+$

[1962] 参考例325:

[1963] 将对应的原料化合物与参考例324同样地实施处理,得到下述表70中记载的化合物。

[1964] [表70]

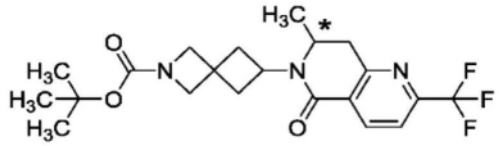
[1965]

参考例	结构式	物性值等
325	 外消旋体	MS(ESI) m/z;271 [M+H]+

[1966] 参考例326

[1967] 6-[7-甲基-5-氧代-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1968] [化学式156]

[1969] 
外消旋体

[1970] 使6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯139mg、2-[(E)-丙-1-烯基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯80mg溶解于甲醇2mL中,于50℃搅拌21小时。将溶剂置换成乙醇1mL,于80℃搅拌17小时。对反应液进行浓缩,利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=70/30～50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物126mg(收率为91%)。

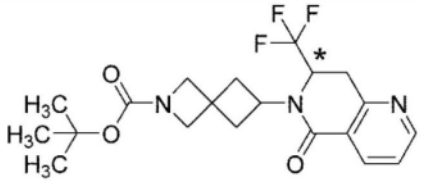
[1971] MS(ESI)m/z:370[M-tBu+H]$^+$

[1972] 参考例327:

[1973] 将对应的原料化合物与参考例326同样地实施处理,得到下述表71中记载的化合物。

[1974] [表71]

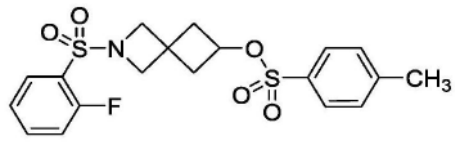
[1975]

参考例	结构式	物性值等
327	 外消旋体	MS(ESI) m/z;412 [M+H]+

[1976] 参考例328

[1977] 4-甲基苯磺酸[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]酯的制造

[1978] [化学式157]

[1979] 

[1980] (1)使2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-醇盐酸盐1500mg悬浮于二氯甲烷15mL中,加入三乙基胺2.79mL。在冰冷却条件下向其中加入2-氟苯磺酰氯1951mg的二氯甲烷(5mL)溶液,直接搅拌1小时。向反应混合物中加入水,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~94/6)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-醇2178mg(收率为80%)。

[1981] MS(ESI)m/z:272$[M+H]^+$

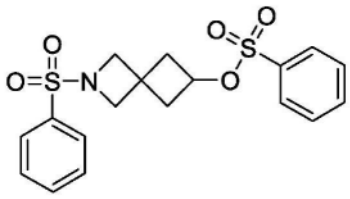
[1982] (2)使上述(1)中得到的2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-醇2175mg、三乙基胺2.23mL、二甲基氨基吡啶98mg溶解于二氯甲烷25mL中,加入4-甲基苯磺酰氯1681mg,于室温搅拌24小时。向反应液中补加三乙基胺0.67mL、4-甲基苯磺酰氯459mg,于室温搅拌6小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~60/40)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物2984mg(收率为86%)。

[1983] MS(ESI)m/z:426$[M+H]^+$

[1984] 参考例329

[1985] 苯磺酸[2-(苯磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]酯的制造

[1986] [化学式158]

[1987] 

[1988] 在50mL茄形瓶中称取2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-醇盐酸盐504mg,加入二氯甲烷12mL及三乙基胺2.0mL。对反应液进行冰冷却,加入苯磺酸酐2.48g,搅拌50分钟。接着加入4-二甲基氨基吡啶32.5mg,在冰冷却条件下搅拌100分钟。向反应液中补加添加三乙基胺500μL及苯磺酸酐525mg,然后于室温下搅拌14小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15~55/45)对所得到的橙色油状物1.51g进行纯化,由此以淡黄色油状物的形态得到标题化合物1.24g(收率为94%)。

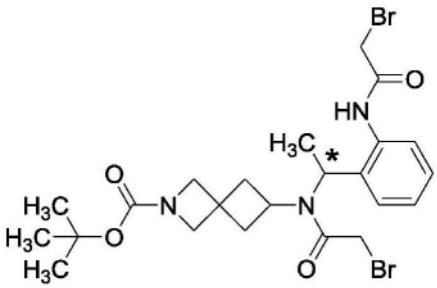
[1989] MS(ESI)m/z:394$[M+H]^+$

[1990] 参考例330

[1991] 6-[(2-溴乙酰基)-[1-[2-[(2-溴乙酰基)氨基]苯基]乙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]

庚烷-2-甲酸叔丁酯

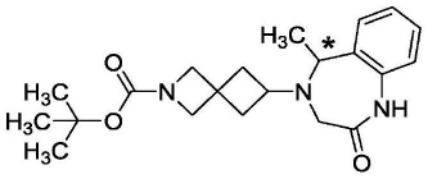
[1992] [化学式159]

[1993] 

[1994] 以及参考例331

[1995] 6-(5-甲基-2-氧代-3,5-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[1996] [化学式160]

[1997] 

[1998] 向20mL茄形瓶中装入6-[1-(2-氨基苯基)乙基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯117.3mg、三乙基胺0.069mL,使其溶解于二氯甲烷2mL中。在冰冷却条件下添加2-溴乙酰溴0.030mL后,于室温搅拌4小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿并进行分液。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=90/10～0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性油状物的形态得到6-[(2-溴乙酰基)-[1-[2-[(2-溴乙酰基)氨基]苯基]乙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯44.6mg(收率为23.8%)。

[1999] MS(ESI)m/z:516/518/520$[M-tBu+H]^+$

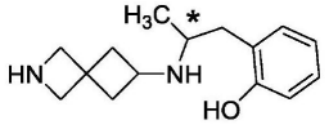
[2000] 另外,以白色粉末的形态得到6-(5-甲基-2-氧代-3,5-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯29.7mg(收率为24.4%)。

[2001] MS(ESI)m/z:372$[M+H]^+$

[2002] 参考例332

[2003] 2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)丙基]苯酚的制造

[2004] [化学式161]

[2005] 

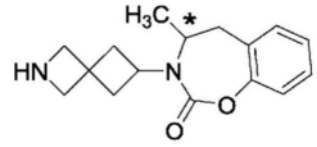
[2006] 使6-[[2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯513mg溶解于二氯甲烷6mL中,于-78℃加入1M三溴化硼二氯甲烷溶液1.54mL后,升温至0℃,搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水,利用氯仿进行萃取。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩,由此以无色粉末的形态得到标题化合物174mg(收率为50%)。

[2007] MS(ESI)m/z:247[M+H]$^+$

[2008] 参考例333

[2009] 3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-4-甲基-4,5-二氢-1,3-苯并氧氮杂䓬-2-酮的制造

[2010] [化学式162]

[2011] 

外消旋体

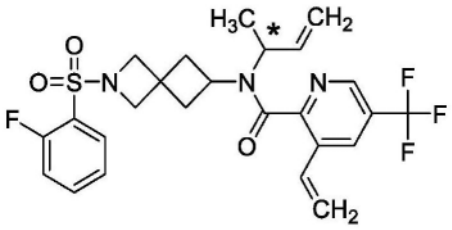
[2012] 向50mL茄形瓶中装入2-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)丙基]苯酚174mg,使其溶解于四氢呋喃5mL中。加入1,1'-羰基二咪唑343mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液5mL,短暂地搅拌。利用氯仿进行萃取后,利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩,由此以淡黄色粘性油状物的形态得到标题化合物146mg(收率为76%)。

[2013] MS(ESI)m/z:273[M+H]$^+$

[2014] 参考例334

[2015] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)-3-乙烯基吡啶-2-甲酰胺的制造

[2016] [化学式163]

[2017] 

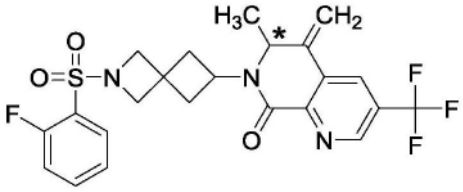
[2018] 在100mL茄形瓶中称取3-溴-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺704mg及2,4,6-三乙烯基环硼氧烷-吡啶络合物352mg,加入1,4-二氧杂环己烷8.0mL。接着加入四(三苯基膦)钯178mg及2mol/L碳酸钠水溶液1.50mL,于100℃搅拌4小时。向反应液中加入乙酸乙酯及饱和食盐水,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸钠进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40~25/75)对所得到的橙色油状物967mg进行纯化,利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=1:2)回收Rf值为0.8的峰,由此以无色固体的形态得到标题化合物232mg(收率为36%)。

[2019] MS(ESI)m/z:524[M+H]$^+$

[2020] 参考例335

[2021] 7-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-甲基-5-亚甲基-3-(三氟甲基)-6H-1,7-萘啶-8-酮的制造

[2022] [化学式164]

[2023] 

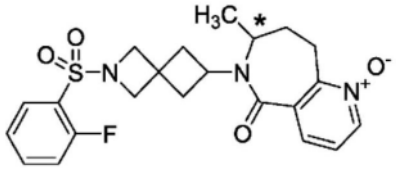
[2024] 在参考例334中所实施的硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝60/40～25/75)中,利用薄层色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝1:2)回收Rf值为0.3的峰,由此以无色粉末的形态得到标题化合物382mg(收率为63％)。

[2025] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$。

[2026] 参考例336

[2027] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-1-氧代-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-1-鎓-5-酮的制造

[2028] [化学式165]

[2029] 

外消旋体

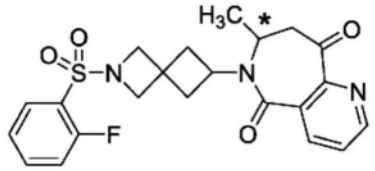
[2030] 使6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮465mg溶解于二氯甲烷6mL中,加入间氯过苯甲酸(含约30％的水)280mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇＝100/0～92/8)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物458mg(收率为95％)。

[2031] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

[2032] 参考例337

[2033] 6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-7-甲基-7,8-二氢吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5,9-二酮的制造

[2034] [化学式166]

[2035] 

外消旋体

[2036] 使6-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-9-羟基-7-甲基-8,9-二氢-7H-吡啶并[3,2-c]氮杂䓬-5-酮148mg溶解于二氯甲烷3mL中,加入戴斯-马丁试剂207mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝50/50～0/100)对所得到的残余物进行纯

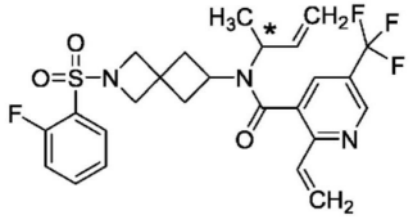
化后,利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈=80/20～50/50)进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物117mg(收率为81%)。

[2037] MS(ESI)m/z:444[M+H]+

[2038] 参考例338

[2039] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶-3-甲酰胺

[2040] [化学式167]

[2041] 

外消旋体

[2042] (1)在30mL茄形瓶中称取5-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶-3-甲酸299mg,加入二氯甲烷6.0mL。在冰冷却条件下对其进行搅拌,加入草酰氯180μL及N,N-二甲基甲酰胺10μL,于室温下搅拌50分钟。在减压下对反应液进行浓缩,由此以深红色油状物的形态得到2-(2-氯乙基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯的粗产物。

[2043] (2)在30mL茄形瓶中称取2-(2-氟苯基)磺酰基-N-(1-甲基烯丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺237mg,加入二氯甲烷4.0mL及三乙基胺500μL,在冰冷却条件下搅拌。向其中加入将上述(1)中得到的2-(2-氯乙基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯的粗产物的全部量溶解于二氯甲烷3.0mL而得到的溶液,在冰冷却条件下搅拌30分钟。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,于室温下搅拌15分钟后,加入乙酸乙酯:己烷=1:1混合溶剂,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=85/15～55/45)对所得到的深红色油状物0.46g进行纯化,由此以淡黄色油状物的形态得到包含2-(2-氯乙基)-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺和N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-5-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶-3-甲酰胺的混合物258mg。

[2044] MS(ESI)m/z:560,524[M+H]+

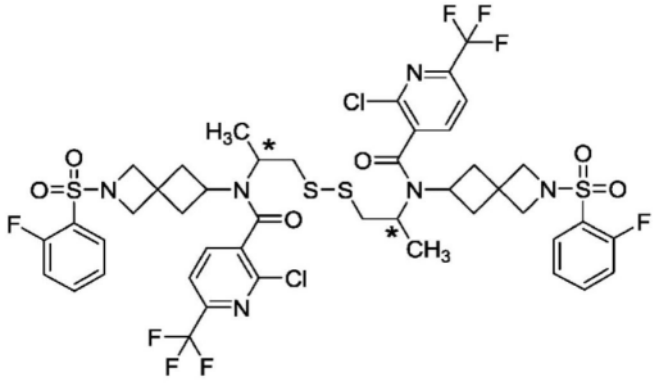
[2045] (3)将上述(2)中得到的混合物加入100mL茄形瓶中,加入四氢呋喃4.0mL并溶解。接着加入N,N-二异丙基乙基胺800μL,于室温下搅拌17小时。将反应液用乙酸乙酯:己烷=1:1混合溶剂稀释后,利用水、稀柠檬酸水溶液、饱和食盐水进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩,由此以淡黄色油状物的形态得到标题化合物261mg(3个工序的收率为68%)。

[2046] MS(ESI)m/z:524[M+H]+

[2047] 参考例339

[2048] 2-氯-N-[2-[2-[[2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙基二硫烷基]-1-甲基-乙基]-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺的制造

[2049] [化学式168]

[2050] 

4种非对映异构体混合物

[2051] (1)向20mL茄形瓶中装入2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸500mg,使其溶解于二氯甲烷6mL中。加入草酰氯0.23mL、二甲基甲酰胺0.020mL,于室温搅拌1小时。对反应液进行浓缩,由此得到2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯的粗产物。

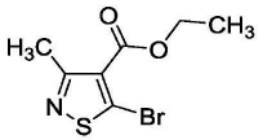
[2052] (2)使上述(1)中得到的2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯的粗产物溶解于乙腈2mL中后,加入2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-硫醇335mg的乙腈溶液8mL、三乙基胺0.33mL。于室温搅拌2.5小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯并进行分液。利用硫酸钠对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以白色粉末的形态得到标题化合物380mg(收率为37%)。

[2053] MS(ESI)m/z:1101/1103$[M+H]^+$

[2054] 参考例340

[2055] 5-溴-3-甲基-异噻唑-4-甲酸乙酯的制造

[2056] [化学式169]

[2057] 

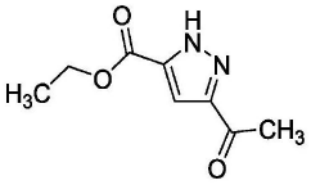
[2058] 使5-氨基-3-甲基-异噻唑-4-甲酸乙酯500mg悬浮于48%氢溴酸水溶液2mL、乙腈3mL中。在冰冷却条件下,缓慢地加入亚硝酸钠277mg。接着加入溴化铜(I)385mg的48%氢溴酸水溶液2mL,于室温搅拌2小时。升温至50℃,搅拌1小时后,将反应混合物恢复至室温,缓慢地加入亚硝酸钠370mg,于室温搅拌0.5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=95/5~80/20)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粘性体的形态得到标题化合物630mg(收率为94%)。

[2059] MS(ESI)m/z:250/252$[M+H]^+$

[2060] 参考例341

[2061] 3-乙酰基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制造

[2062] [化学式170]

[2063] 

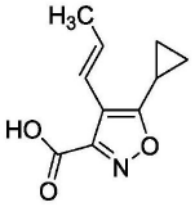
[2064] 使3-丁炔-2-酮3000mg溶解于乙醚70mL中,以滴加方式加入2-重氮乙酸乙酯4600mg的乙醚(30mL)溶液。于室温搅拌1小时。将外温升温至50℃,加热回流3小时。溶剂挥发,析出了目标物。进行减压干燥,由此以浅黄色粉末的形态得到标题化合物5361mg(收率为73%)。

[2065] MS(ESI)m/z:183[M+H]$^+$

[2066] 参考例342

[2067] 5-环丙基-4-[(E)-丙烯-1-基]异噁唑-3-甲酸的制造

[2068] [化学式171]

[2069] 

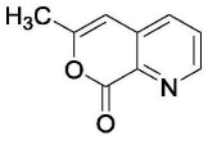
[2070] 使2-甲基-4-(三氟甲磺酰基氧基)噻唑-5-甲酸乙酯500mg、三氟-[(E)-丙烯-1-基]硼酸钾403mg、四(三苯基膦)钯197mg、2M碳酸钠水溶液2mL悬浮于1,4-二氧杂环己烷8mL中,于110℃搅拌2小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。将水层作为水层(1)进行保存,利用硫酸镁对有机层进行干燥后,进行过滤、浓缩。使所得到的残余物溶解于四氢呋喃2mL、甲醇2mL中,加入1N氢氧化钠水溶液2mL,于室温搅拌1小时。向反应液中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。向水层中合并刚才的水层(1),加入1N盐酸而使其成为酸性,利用氯仿进行萃取。合并有机层,利用硫酸镁进行干燥后,进行过滤、浓缩,由此以褐色粘性体的形态得到标题化合物。

[2071] MS(ESI)m/z:194[M+H]$^+$

[2072] 参考例343

[2073] 6-甲基吡喃并[3,4-b]吡啶-8-酮的制造

[2074] [化学式172]

[2075] 

[2076] 使3-溴吡啶-2-甲酸2000mg、戊烷-2,4-二酮1487mg、碘化铜189mg、磷酸钾4203mg悬浮于N,N-二甲基甲酰胺15mL中,于120℃搅拌6小时。向反应混合物中加入水、乙酸乙酯,进行硅藻土过滤,分离成水层和有机层后,利用氯仿从水层中萃取3次。合并有机层,利用硫酸钠进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)对所得到的残余物进行纯化,对仅包含目标物的级分进行浓缩。由于包含较多的N,N-二甲基甲酰胺,因此使其溶解于乙酸乙酯中,加入水进行洗涤。利用硫酸钠对有机层进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物

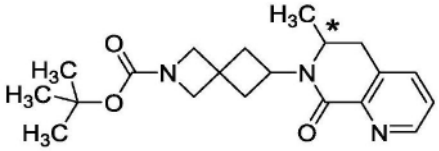
187mg。对包含目标物的其他级分进行浓缩，再次利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝50/50～0/100)对所得到的残余物进行纯化，由此以黄色粉末的形态得到标题化合物97mg。合并而得到标题化合物284mg(收率为18％)。

[2077] MS(ESI)m/z:162[M+H]$^+$

[2078] 参考例344

[2079] 6-(6-甲基-8-氧代-5,6-二氢-1,7-萘啶-7-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[2080] [化学式173]

[2081] 

[2082] 外消旋体

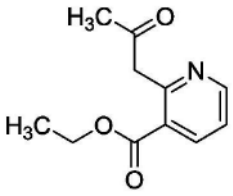
[2083] 使6-甲基吡喃并[3,4-b]吡啶-8-酮100mg溶解于甲醇2mL中，加入6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯132mg，于室温搅拌16小时。升温至50℃，搅拌3小时。将反应液冷却至室温，加入硼氢化钠47mg。于50℃搅拌1小时。将溶剂置换成乙醇2m，升温至80℃，搅拌16小时。将溶剂置换成N,N-二甲基甲酰胺2mL，升温至120℃，搅拌7小时。向反应混合物中加入水，利用氯仿进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤，利用硫酸镁进行干燥后进行过滤，对滤液进行减压浓缩。使所得到的残余物溶解于二甲基亚砜中，利用反相HPLC(溶剂:10mM碳酸铵水溶液/乙腈＝70/30～40/60)进行纯化后，利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇＝100/0～95/5)进行纯化，由此以浅黄色油状物的形态得到标题化合物22mg(收率为10％)。

[2084] MS(ESI)m/z:358[M+H]$^+$

[2085] 参考例345

[2086] 2-丙酮基吡啶-3-甲酸乙酯的制造

[2087] [化学式174]

[2088] 

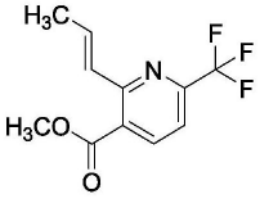
[2089] 使2-氯吡啶-3-甲酸乙酯1000mg、丙酮20mL、三(二亚苄基丙酮)二钯493mg、2-(二环己基膦基)-2'-甲基联苯393mg、磷酸钾3.43g悬浮于四氢呋喃10mL中，在氮气氛下加热回流4小时。向反应液中补加三(二亚苄基丙酮)二钯247mg、2-(二环己基膦基)-2'-甲基联苯196mg，在氮气氛下加热回流16小时。利用硅藻土将反应液的不溶物滤去后，对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝60/40～40/60)对所得到的残余物进行纯化，由此以褐色粉末的形态得到标题化合物163mg(纯度为39％，收率为6％)。

[2090] MS(ESI)m/z:208[M+H]$^+$

[2091] 参考例346

[2092] 2-[(E)-丙-1-烯基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯的制造

[2093] [化学式175]

[2094] 

[2095] 使2-[(E)-丙-1-烯基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸410mg(纯度为56%)溶解于乙腈5mL中,加入碳酸钾206mg、碘甲烷92.7μL,于室温搅拌15小时。向反应液中补加碳酸钾275mg、碘甲烷124μL,于室温搅拌7小时。向反应液中补加碳酸钾412mg、碘甲烷185μL,于室温搅拌17小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=95/5~85/15)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粘性体的形态得到标题化合物187mg(收率为77%)。

[2096] MS(ESI)m/z:246[M+H]$^+$

[2097] 参考例347

[2098] 2-[(E)-3,3,3-三氟丙-1-烯基]吡啶-3-甲酸乙酯的制造

[2099] [化学式176]

[2100] 

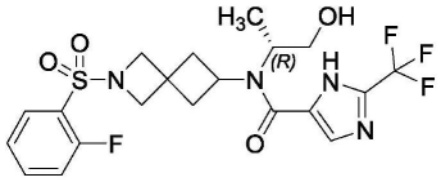
[2101] 使2-乙烯基吡啶-3-甲酸乙酯150mg、3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环(benziodoxole)559mg、六氟磷酸四乙腈铜(I)63mg、二氮杂双环十一碳烯0.255mL溶解于N,N-二甲基甲酰胺3mL中,于60℃搅拌3小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=98/2~88/12)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物70mg(收率为34%)。

[2102] MS(ESI)m/z:246[M+H]$^+$

[2103] 参考例348

[2104] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基-]-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺的制造

[2105] [化学式177]

[2106] 

[2107] (1)向30mL茄形瓶中装入2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸260.2mg,使其溶解于二甲基甲酰胺0.020mL、二氯甲烷6mL中。添加草酰氯0.30mL,于室温搅拌1小时后,对反应溶剂

进行浓缩,由此得到2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酰氯的粗产物。

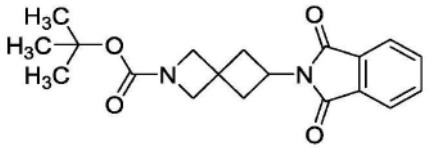
[2108] (2)将上述(1)中得到的2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酰氯的粗产物溶解于乙腈4mL中后,加入(2R)-2[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙烷-1-醇150mg的乙腈溶液4mL、三乙基胺0.60mL。于室温搅拌1.5小时后,加入1N氢氧化钠水溶液6mL,进一步于室温搅拌2小时。加入1N盐酸,在pH=8时利用氯仿进行萃取,在pH=7时利用乙酸乙酯进行萃取,在pH=6时利用乙酸乙酯进行萃取。收集有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,进行过滤、浓缩。利用硅胶色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~92/8)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色无定形物的形态得到标题化合物57.9mg(收率为8.3%)。

[2109] MS(ESI)m/z:491[M+H]$^+$

[2110] 参考例349

[2111] 6-(1,3-二氧代吲哚啉-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2112] [化学式178]

[2113] 

[2114] 在100mL茄形瓶中称取6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯462mg及邻苯二甲酸酐374mg,加入甲苯10mL及三乙基胺100μL,在设置有Dean-Stark萃取装置的条件下,加热回流160分钟。然后,补加添加邻苯二甲酸酐127mg及三乙基胺100μL,继续加热回流150分钟。将反应液冷却至室温后,加入乙酸乙酯及饱和食盐水,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)对所得到的无色油状物1.14g进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物673mg(收率为90%)。

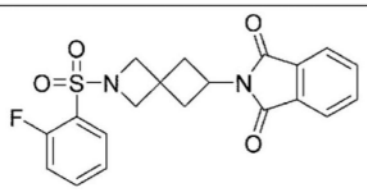
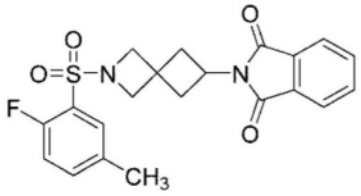
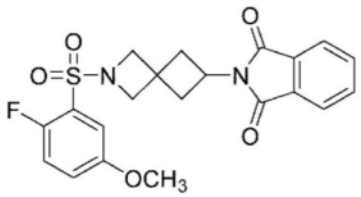
[2115] MS(ESI)m/z:287[M-tBu+H]$^+$

[2116] 参考例350~352:

[2117] 将对应的原料化合物与实施例45同样地实施处理,得到下述表72中记载的化合物。

[2118] [表72]

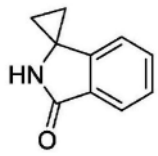
[2119]

参考例	结构式	物性值等
350		MS(ESI) m/z;401 [M+H]+
351		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
352		MS(ESI) m/z;431 [M+H]+

[2120] 参考例353

[2121] 螺[环丙烷-1,3'-异吲哚啉]-1'-酮的制造

[2122] [化学式179]

[2123] 

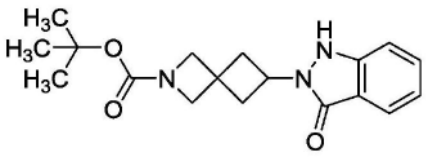
[2124] 使2-氰基苯甲酸甲酯640mg溶解于乙醚20mL中,加入原钛酸四异丙酯1.3mL。历经5分钟以滴加方式向其中加入乙基溴化镁(1mol/L四氢呋喃溶液)7.94mL。于室温搅拌4小时。以滴加方式向反应混合物中加入乙基溴化镁(1mol/L四氢呋喃溶液)1.99mL,于室温搅拌0.5小时。以滴加方式向反应液中加入乙基溴化镁(1mol/L四氢呋喃溶液)1.99mL,于室温搅拌0.5小时。向反应混合物中加入1mol/L盐酸水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~92/8)对所得到的残余物进行纯化,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物213mg(收率为34%).

[2125] MS(ESI)m/z:160$[M+H]^+$

[2126] 参考例354

[2127] 6-(3-氧代-1H-吲唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸叔丁酯的制造

[2128] [化学式180]

[2129] 

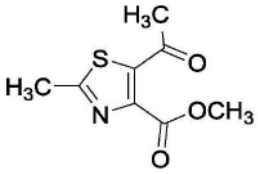
[2130] 使6-[(2-硝基苯甲酰基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯590mg悬浮于乙醇5mL中,加入锌263mg、1mol/L氢氧化钠水溶液4.02mL,加热回流41小时。对反应混合物进行硅藻土过滤,向滤液中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。由于在水层中残留有目标物,因此再次利用四氢呋喃进行萃取,利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥后进行过滤,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以褐色粉末的形态得到标题化合物253mg(收率为57%)。

[2131] MS(ESI)m/z:330[M+H]$^+$

[2132] 参考例355

[2133] 5-乙酰基-2-甲基-噻唑-4-甲酸甲酯的制造

[2134] [化学式181]

[2135] 

[2136] 在50mL茄形瓶中称取5-溴-2-甲基-噻唑-4-甲酸甲酯992mg,加入1,4-二氧杂环己烷15mL。在氮气氛下,加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡2.20mL及四(三苯基膦)钯378mg,于110℃搅拌7小时。将反应液冷却至室温,利用乙酸乙酯进行稀释。利用饱和食盐水对其进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。将所得到的棕色油状物3.66g溶解于四氢呋喃25mL中,加入1mol/L盐酸10mL,于室温下搅拌140分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释,加入饱和碳酸氢钠水溶液,对有机层进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸镁进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=80/20~40/60)对所得到的棕色油状物3.59g进行纯化,由此以黄色油状物的形态得到标题化合物501mg(收率为60%)。

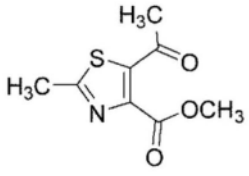
[2137] MS(ESI)m/z:200[M+H]$^+$

[2138] 参考例356:

[2139] 将对应的原料化合物与参考例355同样地实施处理,得到下述表73中记载的化合物。

[2140] [表73]

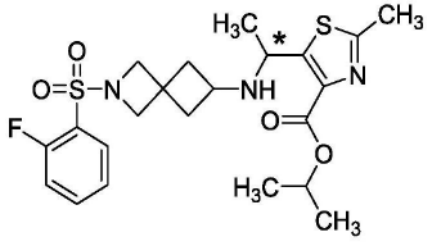
[2141]

参考例	结构式	物性值等
356		MS(ESI) m/z:200 [M+H]+

[2142] 参考例357

[2143] 5-[1-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]乙基]-2-甲基-噻唑-4-甲酸异丙酯的制造

[2144] [化学式182]

[2145] 

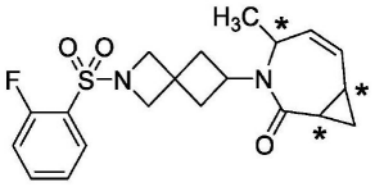
[2146] 在30mL茄形瓶中称取2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺148mg及5-乙酰基-2-甲基-噻唑-4-甲酸甲酯133mg,加入四氢呋喃5.0mL。接着加入四异丙醇钛480μL,于室温下搅拌4小时30分钟。接着,向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠426mg,于60℃搅拌1小时,进一步于75℃搅拌2小时。然后于室温下放置一夜。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用硫酸钠进行干燥。对不溶物进行过滤后,在减压下对溶液进行浓缩。利用NH硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=60/40~25/75)对所得到的淡黄色油状物302mg进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物与5-[1-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]乙基]-2-甲基-噻唑-4-甲酸甲酯的混合物241mg(异丙酯:甲酯=78:22)。

[2147] MS(ESI)m/z:482,454$[M+H]^+$

[2148] 参考例358

[2149] 5-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4-甲基-5-氮杂双环[5.1.0]辛-2-烯-6-酮的制造

[2150] [化学式183]

[2151] 

[2152] 环丙烷部分的立体构型为顺式,4种非对映异构体混合物

[2153] 将(1S*,2S*)-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(1-甲基烯丙基)-2-乙烯基-环丙烷甲酰胺65mg溶解于二氯乙烷7.8mL中,加入第二代Hoveyda-Grubbs催化剂9.7mg,于室温搅拌一整夜。向反应液中补加第二代Hoveyda-Grubbs催化剂19.5mg,于70℃搅拌2小时。对反应混合物进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=0/100)对所得到的残余物进行纯化后,再次利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=0/100)进行纯化,由此以棕色油状物的形态得到标题化合物43.6mg(收率为72%)。

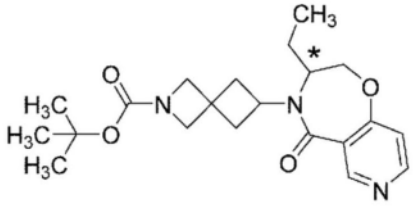
[2154] MS(ESI)m/z:391$[M+H]^+$

[2155] 参考例359:

[2156] 将对应的原料化合物与实施例1同样地实施处理,得到下述表74中记载的化合物。

[2157] [表74]

[2158]

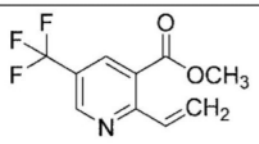
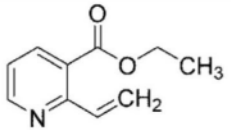
参考例	结构式	物性值等
359		MS(ESI) m/z;388 [M+H]+

[2159] 参考例360～361：

[2160] 将对应的原料化合物与参考例160同样地实施处理，得到下述表75中记载的化合物。

[2161] [表75]

[2162]

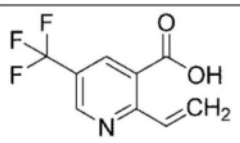
参考例	结构式	物性值等
360		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
361		MS(ESI) m/z;178 [M+H]+

[2163] 参考例362：

[2164] 将对应的原料化合物与参考例185同样地实施处理，得到下述表76中记载的化合物。

[2165] [表76]

[2166]

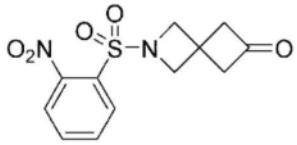
参考例	结构式	物性值等
362		MS(ESI) m/z;218 [M+H]+

[2167] 参考例363：

[2168] 将对应的原料化合物与参考例1同样地实施处理，得到下述表77中记载的化合物。

[2169] [表77]

[2170]

参考例	结构式	物性值等
363		MS(ESI) m/z;297 [M]+

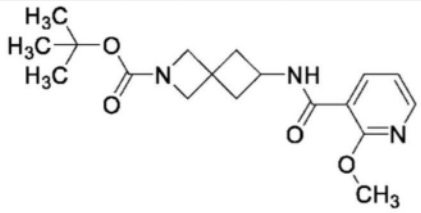
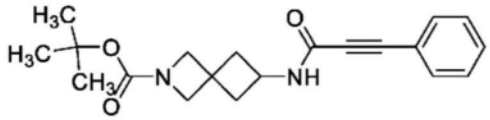
[2171] 参考例364～365

[2172] 使用6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯和对应的化合物，与实施例423同

样地实施处理,由此得到下述表78中记载的化合物。

[2173] [表78]

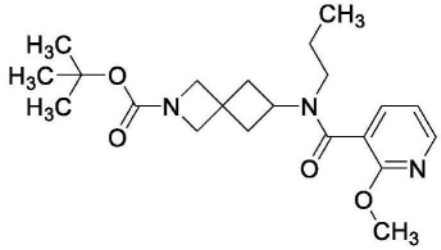
[2174]

参考例	结构式	物性值等
364		MS(ESI) m/z; 348 [M+H]+
365		MS(ESI) m/z; 340 [M+H]+ (APCI)

[2175] 参考例366

[2176] 6-[(2-甲氧基吡啶-3-羰基)-丙基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[2177] [化学式184]

[2178] 

[2179] 向6-[(2-甲氧基吡啶-3-羰基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯1.68g及N,N-二甲基甲酰胺15mL混合物中加入氢化钠(60%)240mg,于室温搅拌10分钟。向反应混合物中加入1-碘丙烷1.0mL,于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入氢化钠(60%)218mg及1-碘丙烷1.0mL,搅拌2小时。利用乙酸乙酯:己烷=1:1混合溶剂(80mL)对反应混合物进行稀释,加入水。分离有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=75/25~25/75)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色固体的形态得到标题化合物1.70g(收率为90%)。

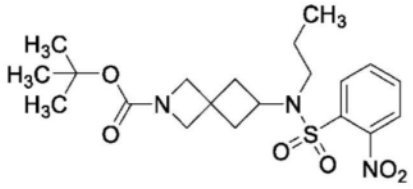
[2180] MS(ESI)m/z:390$[M+H]^+$

[2181] 参考例367

[2182] 使用对应的原料化合物,与参考例366同样地实施处理,得到下述表79中记载的化合物。

[2183] [表79]

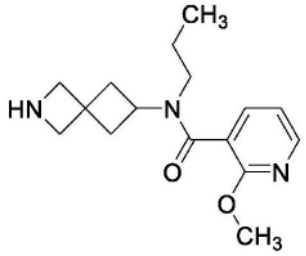
[2184]

参考例	结构式	物性值等
367		MS(ESI) m/z; 340 [M-Boc+H]+

[2185] 参考例368

[2186] N-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-甲氧基-N-丙基吡啶-3-甲酰胺的制造

[2187] [化学式185]

[2188] 

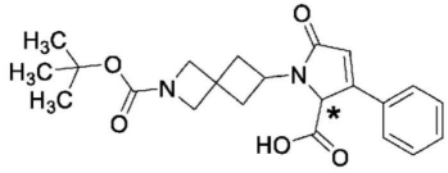
[2189] 使用6-[(2-甲氧基吡啶-3-羰基)-丙基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯,与实施例442同样地实施处理,得到标题化合物。

[2190] MS(ESI)m/z:290[M+H]$^+$

[2191] 参考例369

[2192] 1-[2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-氧代-3-苯基-2H-吡咯-2-甲酸的制造

[2193] [化学式186]

[2194] 

外消旋体

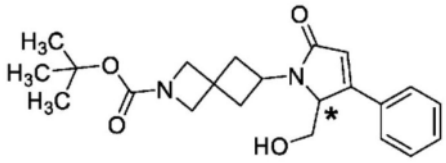
[2195] 在冰冷却条件下,向6-(3-苯基丙-2-烯酰胺)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯652mg及N,N-二甲基甲酰胺20mL混合物中依次加入氢化钠(60%)230mg、溴乙酸甲酯0.272mL,于室温搅拌一整夜。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,利用乙酸乙酯萃取2次。向水层中加入1M盐酸而使其成为酸性后,利用乙酸乙酯萃取两次。将全部的有机层合并,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此以淡黄色粉体的形态得到标题化合物的粗产物648mg(收率为85%)。

[2196] MS(APCI)m/z:399[M+H]$^+$

[2197] 参考例370

[2198] 6-[2-(羟基甲基)-5-氧代-3-苯基-2H-吡咯-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[2199] [化学式187]

[2200] 

外消旋体

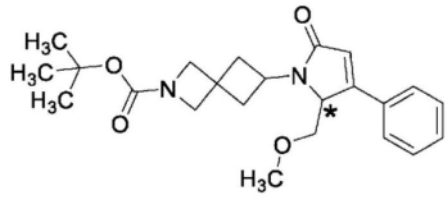
[2201] 向1-[2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-氧代-3-苯基-2H-吡咯-2-甲酸200mg、三乙基胺0.105mL及四氢呋喃5mL混合物中加入氯甲酸乙酯0.058mL,于室温搅拌1小时30分钟。向反应混合物中加入硼氢化钠50mg及甲醇5mL,于室温搅拌1小时30分钟。向反应混合物中加入1M盐酸,利用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝40/60～0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以黄色粉体的形态得到标题化合物112g(收率为58%)。

[2202] MS(ESI)m/z:385[M+H]$^+$

[2203] 参考例371

[2204] 6-[2-(甲氧基甲基)-5-氧代-3-苯基-2H-吡咯-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制造

[2205] [化学式188]

[2206] 

外消旋体

[2207] 在冰冷却条件下,向6-[2-(羟基甲基)-5-氧代-3-苯基-2H-吡咯-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯112mg、碘甲烷0.054mL及N,N-二甲基甲酰胺3mL混合物中加入氢化钠(60%)21mg,一边升温至室温一边搅拌40分钟。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,利用饱和食盐水进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯＝70/30～30/70)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物103g(收率为78%)。

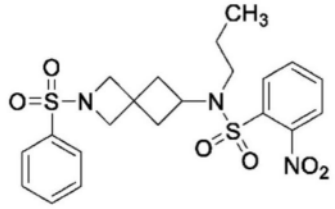
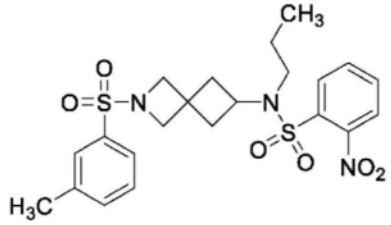
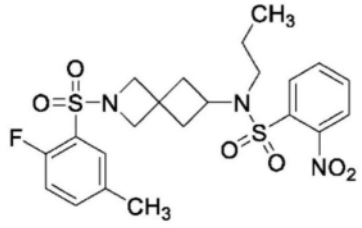
[2208] MS(ESI)m/z:399[M+H]$^+$

[2209] 参考例372～374

[2210] 使用对应的化合物,与实施例45或实施例82同样地实施处理,由此得到下述表80中记载的化合物。

[2211] [表80]

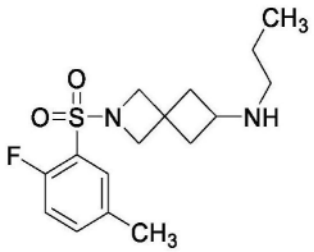
[2212]

参考例	结构式	物性值等
372		MS(ESI) m/z; 480 [M+H]+
373		MS(ESI) m/z; 494 [M+H]+
374		MS(ESI) m/z; 512 [M+H]+

[2213] 参考例375

[2214] 2-(2-氟-5-甲基苯基)磺酰基-N-丙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺的制造

[2215] [化学式189]

[2216] 

[2217] 向N-[2-(2-氟-5-甲基苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-硝基-N-丙基苯磺酰胺446mg及N,N-二甲基甲酰胺8mL混合物中,依次加入巯基乙酸241mg、氢氧化锂一水合物220mg,于室温搅拌3小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯并进行分液。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸钠进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇=100/0~92/8)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物270mg(收率为95%)。

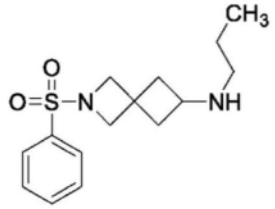
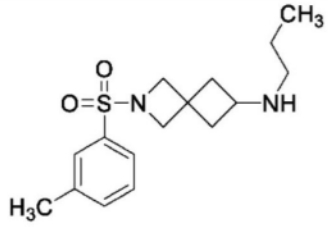
[2218] MS(ESI)m/z:327[M+H]$^+$

[2219] 参考例376~377

[2220] 使用对应的原料化合物,与参考例375同样地实施处理,得到下述表81中记载的化合物。

[2221] [表81]

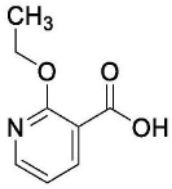
[2222]

参考例	结构式	物性值等
376		MS(ESI) m/z; 295 [M+H]+
377		MS(ESI) m/z; 309 [M+H]+

[2223] 参考例378

[2224] 2-乙氧基吡啶-3-甲酸的制造

[2225] [化学式190]

[2226] 

[2227] 在冰冷却条件下对2-氯吡啶-3-甲酸706mg及乙醇20mL混合物进行搅拌,将氢化钠(60%)291mg分批加入,加热回流4小时。向反应混合物中加入二甲基亚砜4mL,于90℃搅拌一整夜。将反应混合物恢复至室温,利用盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液使pH成为4～5后,加入饱和食盐水。利用氯仿萃取3次。合并有机层,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用反相HPLC(溶剂:0.05%三氟乙酸-水/0.05%三氟乙酸-乙腈=80/20～75/25)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色固体的形态得到标题化合物368mg(收率为49%)。

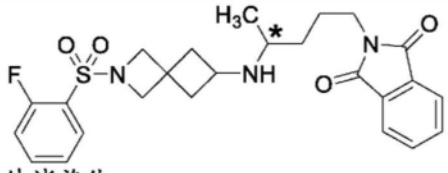
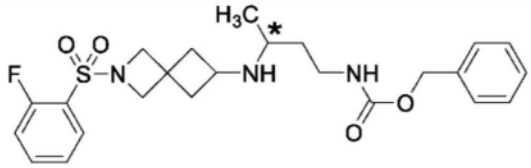
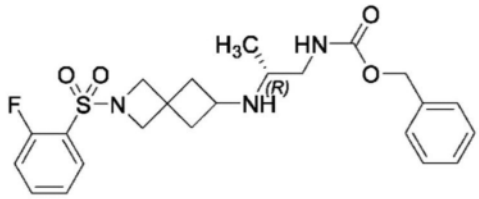
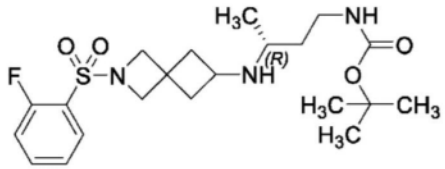
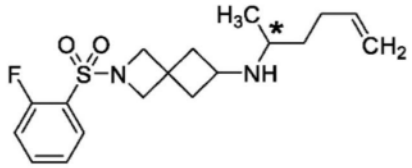
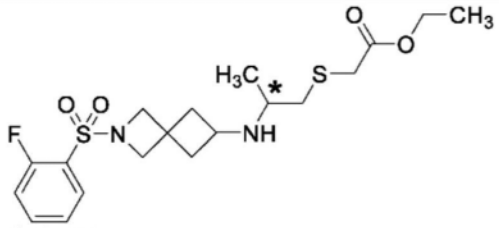
[2228] MS(ESI)m/z:168[M+H]$^+$

[2229] 参考例379～384

[2230] 将对应的原料化合物与参考例3同样地实施处理,得到下述表82中记载的化合物。

[2231] [表82]

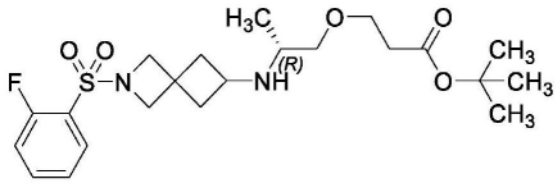
[2232]

参考例	结构式	物性值等
379	 外消旋体	MS(ESI) m/z; 486 [M+H]+
380	 外消旋体	MS(ESI) m/z; 476 [M+H]+
381		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
382		MS(ESI) m/z; 442 [M+H]+
383	 外消旋体	MS(ESI) m/z; 353 [M+H]+
384	 外消旋体	MS(ESI) m/z; 431 [M+H]+

[2233] 参考例385

[2234] 3-[(2R)-2-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丙氧基]丙酸叔丁酯的制造

[2235] [化学式191]

[2236] 

[2237] (1)在氢气氛下,将3-[(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)丙氧基]丙酸叔丁酯230mg、10%钯碳80mg及四氢呋喃5mL混合物于室温搅拌3小时。对体系内进行氮置换,进行搅拌后,通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此得到3-[(2R)-2-氨基丙氧基]丙酸叔丁酯的粗产物。

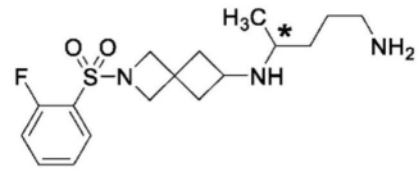
[2238] (2)使用上述3-[(2R)-2-氨基丙氧基]丙酸叔丁酯的粗产物和对应的化合物,与参考例3同样地实施处理,由此得到标题化合物。

[2239] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[2240] 参考例386

[2241] 4-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]戊烷-1,4-二胺的制造

[2242] [化学式192]

[2243] 

外消旋体

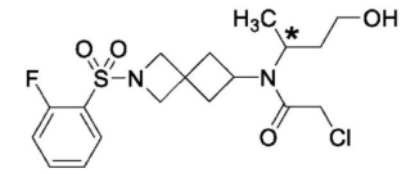
[2244] 向2-[4-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]戊基]异吲哚-1,3-二酮459mg及甲醇4.4mL混合物中加入一水合肼48.9mg,于室温搅拌1小时30分钟。向反应混合物中加入一水合肼111mg,于40℃搅拌3小时后,静置一整夜。向反应混合物中加入1M盐酸、氯仿,进行搅拌后,通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。向所得到的残余物中加入1M盐酸,利用氯仿萃取2次。利用1M氢氧化钠水溶液使水层的pH>10,然后加入氯仿,进行搅拌。利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩,由此以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物311mg(收率为98%)。

[2245] MS(ESI)m/z:356[M+H]$^+$

[2246] 参考例387

[2247] 2-氯-N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-(4-羟基丁烷-2-基)乙酰胺的制造

[2248] [化学式193]

[2249] 

外消旋体

[2250] (1)向2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺200mg、4-羟基-2-丁酮84.7mg及二氯甲烷3.7mL混合物中加入乙酸0.042mL,于室温搅拌10分钟后,加入三乙酰氧

基硼氢化钠235mg,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,进行搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩,由此以无色粘性体的形态得到3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁烷-1-醇的粗产物。

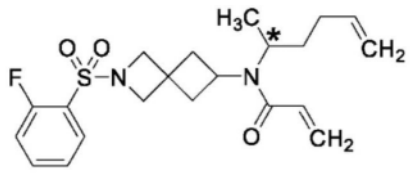
[2251] (2)向上述(1)中得到的3-[[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁烷-1-醇的粗产物及乙腈3.7mL的混合物中,依次加入三乙基胺0.309mL、氯乙酰氯0.177mL,于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液3.7mL,于室温搅拌5小时。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)对所得到的残余物进行纯化,由此以淡黄色粘性体的形态得到标题化合物285mg(收率为92%)。

[2252] MS(ESI)m/z:419/421[M+H]$^+$

[2253] 参考例388

[2254] N-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-N-己-5-烯-2-基丙-2-烯酰胺的制造

[2255] [化学式194]

[2256] 

外消旋体

[2257] 向2-(2-氟苯基)磺酰基-N-己-5-烯-2-基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺170mg及氯仿4.8mL混合物中,依次加入三乙基胺0.201mL、丙烯酰氯87.3mg,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿并搅拌后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~20/80)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粘性体的形态得到标题化合物187mg(收率为95%)。

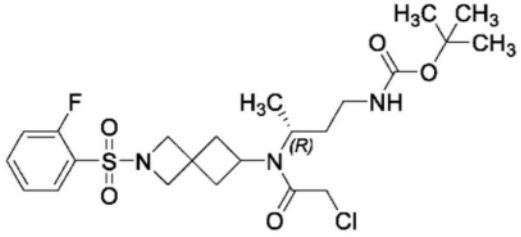
[2258] MS(ESI)m/z:407[M+H]$^+$

[2259] 参考例389

[2260] 使用对应的原料化合物、试剂,与参考例388同样地实施处理,由此得到下述表83中记载的化合物。

[2261] [表83]

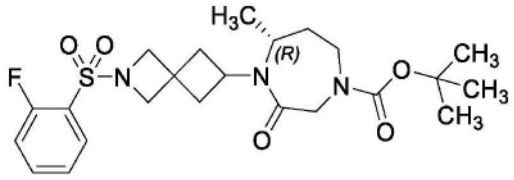
[2262]

参考例	结构式	物性值等
389		MS(ESI) m/z; 518/520 [M+H]+

[2263] 参考例390

[2264] (5R)-4-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-5-甲基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯的制造

[2265] [化学式195]

[2266] 

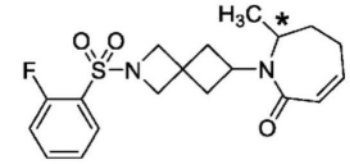
[2267] 向N-[(3R)-3-[(2-氯乙酰基)-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氨基]丁基]氨基甲酸叔丁酯1.76g及N,N-二甲基甲酰胺17mL的混合物中加入氢化钠(60%)177mg,于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。依次利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤后,利用Phase-separator®对有机层进行分离,进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:乙酸乙酯/甲醇=100/0~95/5)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色粉末的形态得到标题化合物1.39g(收率为79%)。

[2268] MS(ESI)m/z:482[M+H]$^+$

[2269] 参考例391

[2270] 1-[2-(2-氟苯基)磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-氮杂䓬-7-酮的制造

[2271] [化学式196]

[2272] 

外消旋体

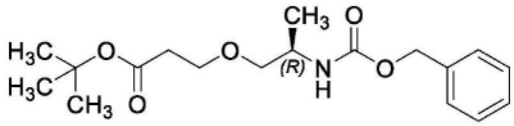
[2273] 将对应的原料化合物与参考例358同样地实施处理,由此得到标题化合物。

[2274] MS(ESI)m/z:379[M+H]$^+$

[2275] 参考例392

[2276] 3-[(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)丙氧基]丙酸叔丁酯的制造

[2277] [化学式197]

[2278] 

[2279] 向N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]氨基甲酸苄酯500mg、碳酸铯1.01g及四氢呋喃12mL的混合物中加入丙烯酸叔丁酯0.70mL,于室温搅拌2天。向反应混合物中加入水,利用乙酸乙酯进行萃取。利用水、饱和食盐水对有机层进行洗涤,利用硫酸镁进行干燥。通过过滤而除去不溶物,对滤液进行减压浓缩。利用硅胶柱色谱法(溶剂:己烷/乙酸乙酯=100/0~50/50)对所得到的残余物进行纯化,由此以无色油状物的形态得到标题化合物239mg(收率为30%)。

[2280] MS(ESI)m/z:338[M+H]$^+$

[2281] 2.TRH-DE抑制试验

[2282] <实验方法>

[2283] 试验化合物:

[2284] 将上述实施例“1.实施例化合物的制备”中记载的化合物用于TRH-DE抑制试验。

[2285] 方法:

[2286] 化合物的酶抑制活性通过利用连接有三重四极杆质谱仪(API4000,SCIEX制)的RapidFireRF365HTMS系统(Agilent Technologies,Inc.制)对酶反应的产物Cyclo(His-Pro)量进行测定来评价。

[2287] 使用由一过性表达了人TRH-DE的Expi293细胞制备的膜组分作为酶。将膜组分以4μg/ml悬浮于反应缓冲液(50mM磷酸钠(pH7.4),25mM NaCl,0.01%Triton X-100,200μM N-乙基马来酰亚胺,200μM杆菌肽)中,与各浓度的试验化合物混合。添加作为底物的10μM TRH(Glp-His-Pro-NH2),于室温反应2小时。利用含有1μM的作为内标物的稳定同位素Cyclo(His-Pro)(13C5:15N)的相同量的乙腈:甲醇溶液(1:1)使反应停止,离心分离后回收上清液。

[2288] 利用RapidFireRF365HTMS系统,抽吸上清液的一部分,利用缓冲液A(水、0.09%甲酸、0.01%三氟乙酸)装载至Graphic Carbo n柱(Agilent Technologies,Inc.制),利用超纯水进行洗涤,接着利用乙腈进行洗涤。利用缓冲液B(80%乙腈、0.09%甲酸、0.01%三氟乙酸)对柱的内容物进行洗脱,注入至质谱仪中,进行分析。对于产物Cyclo(His-Pro)及内标物Cyclo(His-Pro)(13C5:15N)而言,以Q1/Q3转换m/z234.9至109.8、及m/z240.9至109.6对各离子进行检测。ESI电压设定为5500V,温度设定为650℃。

[2289] 为了算出抑制率,使用将产物量除以内标物量而进行了校正的比率值(Ratio value)。抑制率(%)根据抑制%(%Inhibition)=｛1-(样品的比率值-空白的比率值)/(对照的比率值-空白的比率值)｝×100而算出。IC50值由16个点的浓度反应性试验算出。将结果示于下述表84中。

[2290] <实验结果>

[2291] [表84-1]

[2292]

实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)
1	0.002	56	0.008	109	0.003	160	0.001	212	0.023
2	1.011	57	0.253	110	0.004	161	0.001	214	0.011
6	0.013	58	0.180	111	0.060	162	0.002	215	0.026
8	0.013	59	0.033	112	0.032	163	0.008	216	0.046
9	0.014	60	0.049	113	0.026	165	0.002	217	0.035
10	0.012	61	0.653	114	0.061	166	0.005	218	0.037
11	0.004	62	0.393	115	0.083	167	0.016	219	0.038
12	0.009	63	0.022	116	0.116	168	0.002	220	0.012
13	0.002	64	0.010	117	0.046	169	0.001	221	0.988
14	0.024	65	0.027	118	0.025	170	0.007	222	0.449
15	0.007	66	0.031	119	0.013	171	0.007	223	0.018
16	0.020	67	0.077	120	0.011	172	0.110	224	0.041
17	0.008	68	0.120	121	0.021	174	0.019	225	0.011
18	0.001	69	0.066	122	0.015	175	0.012	226	0.016
19	0.002	70	0.025	123	0.015	176	0.013	227	0.009
20	0.017	71	0.126	124	0.017	177	0.018	228	0.048
21	0.016	72	0.841	126	0.024	178	0.012	229	0.033
22	0.002	73	0.092	127	0.021	179	0.007	230	0.019
23	0.068	74	0.918	128	0.224	180	0.004	231	0.013
24	0.003	75	0.120	129	0.021	181	0.006	232	0.021
25	0.054	76	0.566	130	0.136	182	0.154	233	0.031
26	0.033	77	0.324	131	0.032	183	0.005	234	0.004
27	0.014	78	2.331	132	0.131	184	0.016	235	0.003
28	0.023	79	0.040	133	0.004	185	0.024	236	0.002
29	0.050	80	0.295	134	0.002	186	0.021	237	0.003
30	0.015	81	0.670	135	0.001	187	0.020	238	0.357
31	0.009	84	0.085	136	0.001	188	0.008	239	0.011
32	0.003	85	0.132	137	0.001	189	0.068	240	0.014
33	0.015	86	0.060	138	0.001	190	0.011	241	0.616
34	0.008	87	0.049	139	0.002	191	0.086	242	0.655
35	0.007	88	0.147	140	0.001	192	0.009	243	0.436
36	0.021	89	0.286	141	0.001	193	0.025	244	0.042
37	0.006	90	0.023	142	0.001	194	0.036	245	0.002
38	0.012	91	0.008	143	0.001	195	0.035	246	0.022
39	0.020	92	0.012	144	0.001	196	0.015	247	0.002
40	0.005	93	0.004	145	0.001	197	0.013	248	0.731
41	0.070	94	0.004	146	0.001	198	0.014	249	0.112
42	0.009	95	0.004	147	0.001	199	0.021	250	0.214
43	0.032	96	0.002	148	<0.001	200	0.019	251	0.001
44	0.014	97	0.003	149	0.001	201	0.020	253	0.008
45	0.214	98	0.021	150	0.001	202	0.019	254	0.002
46	0.129	99	0.016	151	0.001	203	0.034	255	0.007
47	0.544	100	0.016	152	0.001	204	0.034	256	0.003
49	0.006	101	0.014	153	0.001	205	0.014	257	0.061
50	0.019	102	0.006	154	0.002	206	0.005	258	0.001
51	0.008	103	0.010	155	0.001	207	0.011	259	0.152
52	0.022	104	0.014	156	0.002	208	0.014	260	0.097
53	0.042	105	0.014	157	0.001	209	0.022	261	0.028
54	0.014	106	0.014	158	0.006	210	0.021	262	0.091
55	0.054	107	0.018	159	0.001	211	0.013	263	0.032

[2293] [表84-2]

[2294]

实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)	实施例	IC50(μM)
264	0.459	314	0.009	369	0.008	419	0.685
265	0.287	315	0.003	370	0.008	420	0.701
266	0.092	316	0.002	371	0.005	421	0.480
267	0.664	317	0.003	372	0.004	422	0.218
268	0.108	318	0.009	373	0.005	423	0.974
269	0.134	319	0.022	374	0.008	424	0.795
270	0.189	320	0.072	375	0.011	425	0.860
271	0.024	321	0.074	376	0.021	426	0.095
272	0.101	322	0.007	377	0.014	427	0.052
273	0.063	323	0.103	378	0.010	428	0.014
274	0.151	324	0.037	379	0.010	429	0.014
275	0.042	325	0.017	380	0.003	430	0.048
276	0.074	326	0.004	381	0.002	431	0.347
277	0.102	327	0.006	382	0.004	432	0.344
278	0.146	328	0.014	383	0.011	433	0.868
279	0.112	329	0.067	384	0.005	434	0.279
280	0.089	330	0.019	385	0.013	435	0.492
281	0.120	331	0.003	386	0.013	436	0.033
282	0.124	332	0.004	387	0.004	437	0.292
283	0.067	333	0.018	388	0.004	438	0.126
284	0.537	334	0.018	389	0.012	439	0.124
285	0.955	335	0.008	390	0.011	440	0.199
286	0.213	336	0.002	391	0.004	441	0.247
287	0.090	337	0.002	392	0.003	442	0.551
288	0.336	338	0.004	393	0.003	443	0.157
289	0.338	339	0.078	394	0.004	444	0.789
290	0.104	341	0.005	395	0.003	445	0.216
291	0.215	342	0.050	396	0.005	446	0.171
292	0.154	343	0.018	397	0.007	447	0.403
293	0.121	344	0.075	398	0.002	448	0.474
294	0.118	345	0.167	399	0.005	449	0.065
295	0.355	346	0.002	400	0.009	450	0.081
296	0.419	347	0.185	401	0.002	451	0.076
297	0.018	348	0.005	402	0.003	452	0.088
298	0.025	349	0.507	403	0.003	453	0.348
299	0.033	350	0.294	404	0.004	454	0.070
300	0.168	351	0.121	405	0.003	455	0.291
301	0.091	352	0.011	406	0.006	456	0.090
302	0.047	353	0.066	407	0.005	457	0.171
303	0.082	354	0.002	408	0.004	458	0.280
304	1.070	355	0.017	409	0.004	459	0.176
305	0.062	356	0.044	410	0.005	460	0.424
306	0.056	358	0.089	411	0.008		
307	0.285	359	0.454	412	0.016		
308	0.655	360	0.086	413	0.183		
309	0.032	362	0.182	414	0.618		
310	0.041	365	0.160	415	0.847		
311	0.001	366	0.008	416	0.676		
312	0.002	367	0.008	417	0.690		
313	0.001	368	0.013	418	0.075		

[2295] 产业上的可利用性

[2296] 本发明的化合物[I]、[II]、[III]或[IV]或其药理学上可容许的盐具有TRH-DE的

抑制活性,因此,作为用于预防或治疗脊髓小脑变性症、疼痛、睡眠障碍或其他神经系统疾病及/或与之相伴的症状这样的能通过中枢TRH浓度的上升而得到改善的各种疾病及/或与之相伴的症状、或者改善这些疾病及/或与之相伴的症状的预后的医药是有用的。

[2297] 日本专利申请2021-177933(申请日:2021年10月29日)的全部公开内容通过参照被并入本说明书中。

[2298] 本说明书中记载的所有文献、专利申请及技术标准通过参照被并入本说明书中,各文献、专利申请及技术标准通过参照被并入的程度与具体且分别地记载的情况的程度相同。