(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119053606 A
(43)申请公布日 2024.11.29

(21)申请号 202380035368.9

(22)申请日 2023.04.21

(30)优先权数据
2022-071112 2022.04.22 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/015863 2023.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/204291 JA 2023.10.26

(71)申请人 住友制药株式会社
地址 日本大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号

(72)发明人 船越雄太 井手上英司 坂本溪太 小宫正文 长滨梨香

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 张桂霞 王伦伟

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
C07D 209/52(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)

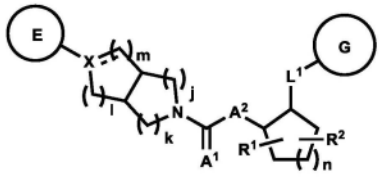
权利要求书14页 说明书53页

(54)发明名称

双环胺甲酰胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及式(1)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其对与食欲素2型受体相关的疾病、具体而言对发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征等疾病具有治疗和预防效果。式中,R^1和R^2各自独立地表示氢原子等;R^3和R^4各自独立地表示氢原子等;R^5表示可被取代的C_{1-4}烷基;-L^1-环G表示-环G、-CH_2-环G等;R^6各自独立地表示氢原子等;n为1或2的整数;环G表示可被取代的C_{6-10}芳族碳环基等;A^1表示氧原子等;A^2表示氧原子等;j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数;虚线部分表示单键或双键;X表示-CR^7-等;R^7表示氢原子等;环E表示式(1a-1)、(1a-2)或(1a-3)。

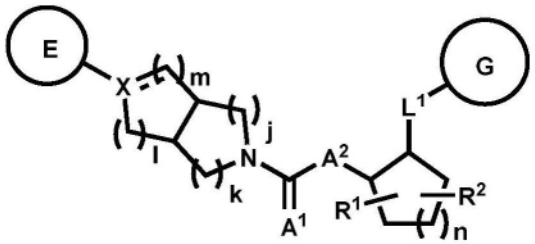


(1)

CN 119053606 A

1.式(1)所示的化合物或其药学上可接受的盐，

[化学式1]



(1)

式中，

R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、氰基、-(=O)NR^3R^4、羧基、-(C=O)O-R^5、可被取代的C_{1-4}烷基或可被取代的C_{1-4}烷氧基，另外，R^1和R^2如果化学上可能则可与同一个碳原子键合，在R^1和R^2与环上的不同碳原子键合的情况下，彼此可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环或桥环；

R^3和R^4各自独立地表示氢原子或可被取代的C_{1-4}烷基；

R^5表示可被取代的C_{1-4}烷基；

-L^1-环G表示-环G、-CH_2-环G(该CH_2可被1个以上的相同或不同的C_{1-6}烷基取代)、-NR^6-环G、-C(=O)-环G、-OC(=O)-环G、-SO-环G、-SO_2-环G、-S-环G或-O-环G；

R^6表示氢原子或可被取代的C_{1-4}烷基；

n为1或2的整数；

环G表示可被取代的C_{6-10}芳族碳环基、可被取代的5～10元芳族杂环基、可被取代的C_{3-6}饱和碳环基或可被取代的4～10元饱和杂环基；

A^1表示氧原子或硫原子；

A^2表示氧原子或-NH-；

j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数；

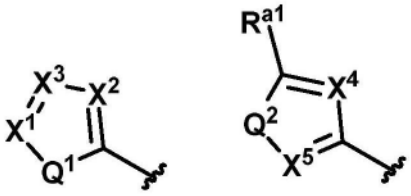
虚线部分表示单键或双键；

X表示-CR^7-、氮原子或碳原子；

R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或可被取代的C_{1-4}烷基；

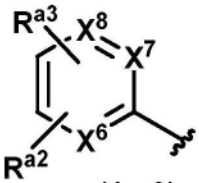
环E表示下述式(1a-1)、(1a-2)或(1a-3)：

[化学式2]



(1a-1)

(1a-2)



(1a-3)

式中，

X^1～X^8各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-；

Q^1和Q^2表示氧原子或-NR^{a5}-；

R^{a1}～R^{a5}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元的芳族杂环基,另外,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为CR^{a4}的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

2.权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

R^1～R^7中的"可被取代的C_{1-4}烷基"中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基,"可被取代的C_{1-4}烷氧基"中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基,

环G的C_{6-10}芳族碳环基、5～10元芳族杂环基、C_{3-6}饱和碳环基和4～10元饱和杂环基中的可取代的取代基各自独立地为选自卤原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)和C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)中的1个以上的取代基,或者在有多个取代基的情况下,其中的2个可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构。

3.权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

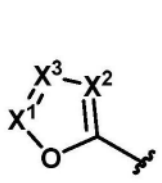
R^1～R^7中的"可被取代的C_{1-4}烷基"中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基,"可被取代的C_{1-4}烷氧基"中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子,

环G的C_{6-10}芳族碳环基、5～10元芳族杂环基、C_{3-6}饱和碳环基和4～10元饱和杂环基中的可取代的取代基各自独立地为选自卤原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)和C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)中的1个以上的取代基,或者在具有多个取代基的情况下,其中的2个可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构。

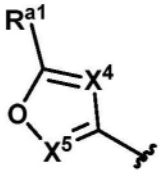
4.权利要求1～3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

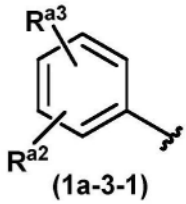
[化学式3]



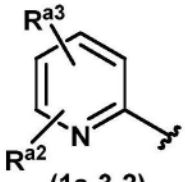
(1a-1-1)



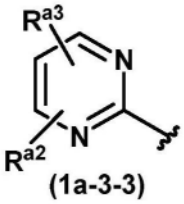
(1a-2-1)



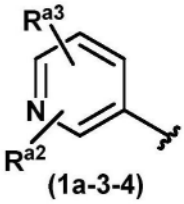
(1a-3-1)



(1a-3-2)



(1a-3-3)



(1a-3-4)

式中,

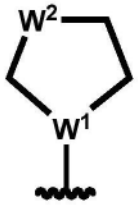
X^1～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

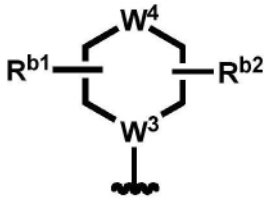
5.权利要求1～4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

环G表示下述式(1b-1)或(1b-2):

[化学式4]



(1b-1)



(1b-2)

式中,

W^1和W^3各自独立地表示氮原子或-CR^{b3}-;

W^2和W^4各自独立地表示-NR^{b4}-、氧原子或-$CR^{b5}R^{b6}$-;

R^{b1}～R^{b6}各自独立地表示氢原子、-N(R^{b7})R^{b8}、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{3-6}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上

的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)，另外，R^{b1}和R^{b2}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合；

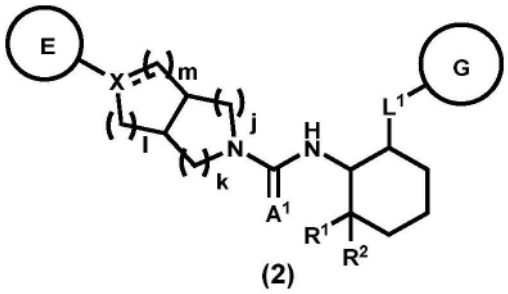
这里，R^{b1}和R^{b2}可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构；

R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代，该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或5～10元芳族杂环基取代)、5～10元芳族杂环基(该芳族杂环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)，

这里，在R^{b1}～R^{b6}为$-N(R^{b7})R^{b8}$的情况下，R^{b7}和R^{b8}可成为一体与它们所键合的氮原子一起形成3～7元含氮饱和杂环。

6.权利要求1～5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其由式(2)表示：

[化学式5]



(2)

式中，

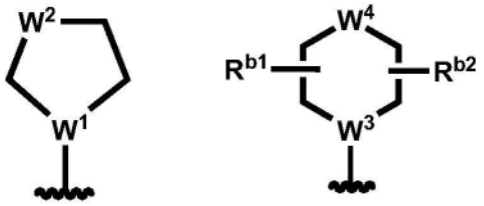
R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)或C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基取代)；

$-L^1$-环G表示-环G、$-CH_2$-环G(该CH_2可被1个以上的相同或不同的C_{1-6}烷基取代)、$-NR^6$-环G、-C(=O)-环G、-OC(=O)-环G、-SO-环G、$-SO_2$-环G、-S-环G或-O-环G；

R^6各自独立地表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)；

环G表示下述式(1b-1)或(1b-2)：

[化学式6]



(1b-1)　　(1b-2)

式中，

W^1和W^3各自独立地表示氮原子或$-CR^{b3}-$；

W^2和W^4各自独立地表示$-NR^{b4}-$、氧原子或$-CR^{b5}R^{b6}-$；

R^{b1}～R^{b6}各自独立地表示氢原子、$-N(R^{b7})R^{b8}$、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或

不同的卤原子、C_{3-6}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),另外,R^{b1}和R^{b2}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;

这里,R^{b1}和R^{b2}可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构;

R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或5~10元芳族杂环基取代)、5~10元芳族杂环基(该芳族杂环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),

这里,在R^{b1}~R^{b6}为$-N(R^{b7})R^{b8}$的情况下,R^{b7}和R^{b8}可成为一体与它们所键合的氮原子一起形成3~7元含氮饱和杂环;

A^1表示氧原子或硫原子;

j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数;

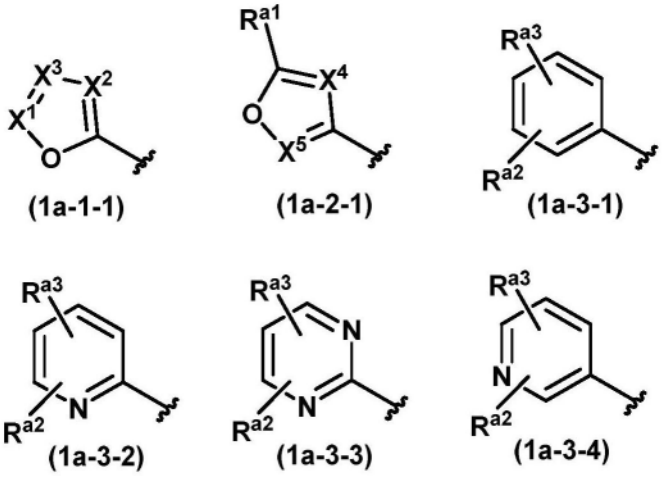
虚线部分表示单键或双键;

X表示$-CR^7-$、氮原子或碳原子;

R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

[化学式7]



式中,

X^1~X^5各自独立地表示氮原子或$-CR^{a4}-$;

R^{a1}~R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或

C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基,另外,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

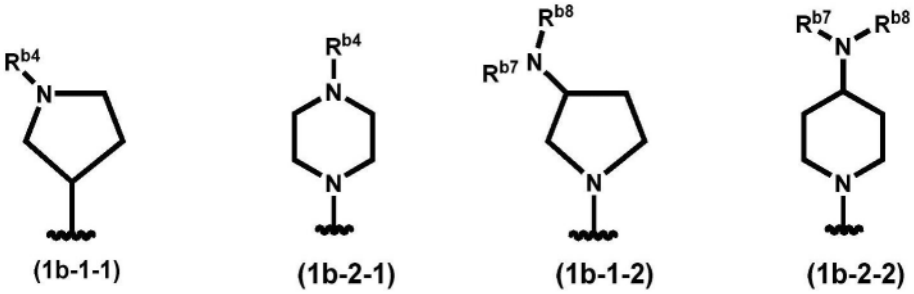
7.权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

L^1表示单键或氧原子;

环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2):

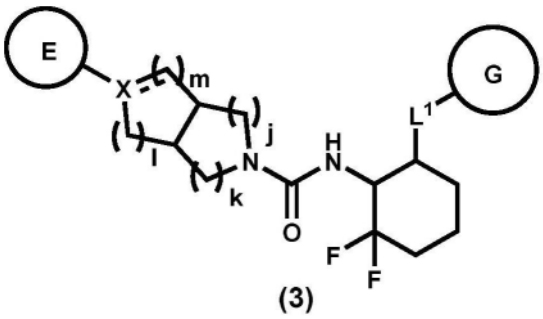
[化学式8]



式中,R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)。

8.权利要求1～7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其由式(3)表示:

[化学式9]

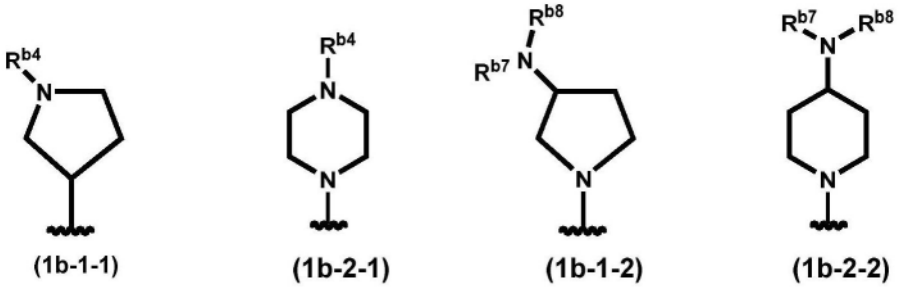


式中,

L^1表示单键或氧原子;

环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2):

[化学式10]



式中,R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代);

j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数;

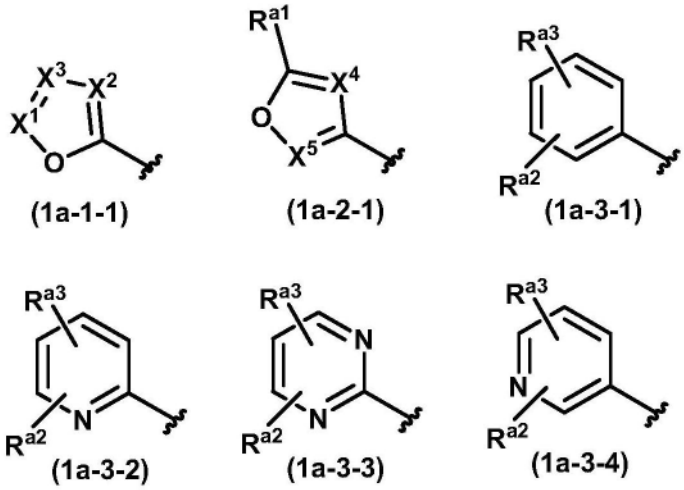
虚线部分表示单键或双键;

X表示-CR^7-、氮原子或碳原子;

R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

[化学式11]



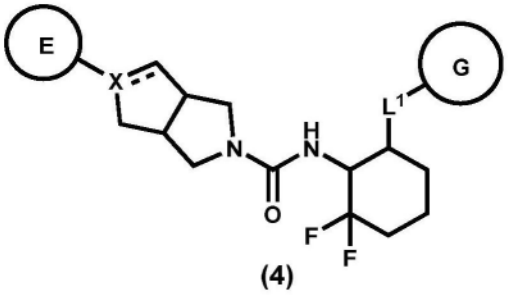
式中,

X^1~X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

R^{a1}~R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5~10元芳族杂环基,另外,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

9.权利要求1~8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其由式(4)表示:

[化学式12]



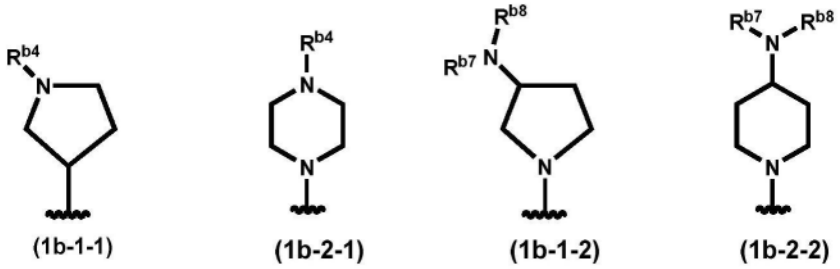
(4)

式中,

L^1表示单键或氧原子;

环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2):

[化学式13]



(1b-1-1) (1b-2-1) (1b-1-2) (1b-2-2)

式中,R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代);

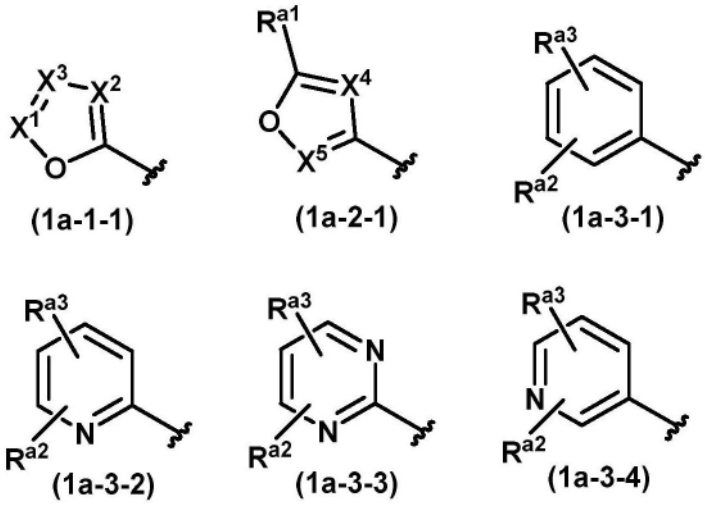
虚线部分表示单键或双键;

X表示-CR^7-、氮原子或碳原子;

R^7表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

[化学式14]



(1a-1-1) (1a-2-1) (1a-3-1)

(1a-3-2) (1a-3-3) (1a-3-4)

式中,

X^1~X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

R^{a1}~R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原

子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

10.权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

环E表示上述式(1a-2-1)或(1a-3-1):

式中,

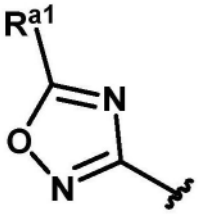
X^4～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)。

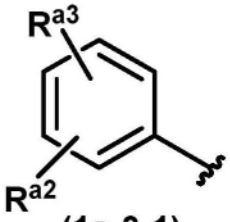
11.权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

环E表示下述式(1a-2-2)或(1a-3-1):

[化学式15]



(1a-2-2)



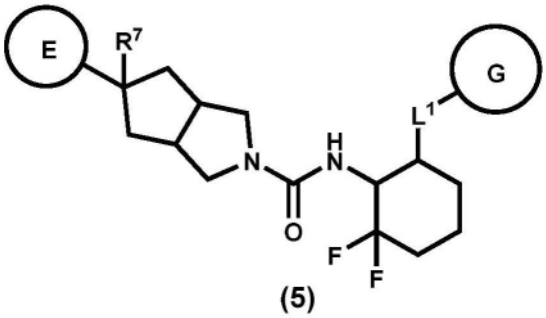
(1a-3-1)

式中,

R^{a1}～R^{a3}各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)。

12.权利要求1～11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其由式(5)表示:

[化学式16]



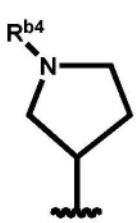
(5)

式中,

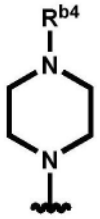
L^1表示单键或氧原子；

环G表示下述式(1b-1-1)或(1b-2-1)：

[化学式17]



(1b-1-1)



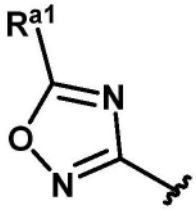
(1b-2-1)

式中，R^{b4}表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)；

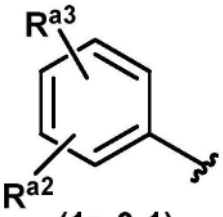
R^7表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)；

环E表示下述式(1a-2-2)或(1a-3-1)：

[化学式18]



(1a-2-2)



(1a-3-1)

式中，R^{a1}～R^{a3}各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)。

13.权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环G表示上述式(1b-1-1)，并且R^{b4}为可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代的C_{1-4}烷基。

14.权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环G表示上述式(1b-2-1)，并且R^{b4}表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)。

15.权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^7为氢原子。

16.权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自以下的化合物：

(3aR,5S,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺；

(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-𫫇二唑-3-基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺；

(1R,5S,6R)-6-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺；

(1R,5S,6S)-6-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺；

(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-𫫇二唑-3-基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(1S,6R,8S)-8-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺;

(1R,6S,8R)-8-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺;

(3aS,6aR)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯

基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺。

17.药物组合物,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

18.药物组合物,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗中使用。

19.与食欲素2型受体相关的疾病的治疗药,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

20.下述疾病的治疗药,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐:发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴随发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、路易小体痴呆所伴随的睡眠过度、伴有白天睡眠过度的睡眠过度综合征(例如,克莱恩-莱文综合征、伴随睡眠过度的重度抑郁、路易小体痴呆、帕金森病、进行性核上性麻痹、普拉德-威利综合征、莫比乌斯综合征、低通气综合征、C型尼曼-匹克病、脑挫伤、脑梗塞、脑肿瘤、肌肉萎缩、多发性硬化症、急性播散

性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、拉斯穆森脑炎、韦尼克脑炎、边缘系统脑炎、桥本脑症)、昏睡、意识丧失、肥胖(例如,恶性肥大细胞、外源性肥胖、胰岛功能亢进性肥胖症、原生质增生性肥胖、垂体性肥胖、原生质减低性肥胖症、甲状腺功能减退性肥胖症、下丘脑性肥胖、症状性肥胖症、小儿肥胖、上半身肥胖、饮食性肥胖症、性功能降低性肥胖、全身性肥大细胞症、单纯性肥胖、向心性肥胖)、胰岛素抵抗性综合征、阿尔茨海默症、昏睡等意识障碍、由麻醉导致的副作用或并发症、睡眠紊乱、睡眠问题、失眠、间歇性睡眠、夜间阵挛性肌肉痉挛、REM睡眠中断、时差反应、时差反应综合征、轮班工作人员的睡眠障碍、睡眠异常、夜惊症、抑郁、重度抑郁、梦游病、遗尿症、睡眠障碍、阿尔茨海默性黄昏综合征、与昼夜节律相关的疾病、肌肉纤维痛、睡眠质量差引起的症状、暴饮暴食、强迫性饮食障碍、肥胖相关疾病、高血压、糖尿病、血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗性的上升、高脂蛋白血症、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、癌、变形性关节症、阻塞性睡眠呼吸中止、胆结石症、胆结石、心脏病、心脏异常跳动、心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、猝死、多囊卵巢疾病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、弗勒赫利希综合征、生长激素缺乏者、正常变异型身材矮小、特纳综合征、儿童急性淋巴细胞性白血病、X综合征、生殖系统激素异常、受孕能力降低、不孕、男性性腺功能降低、女性的男性型多毛症等性和生殖功能障碍、与孕妇肥胖相关的胎儿缺陷、与肥胖相关的胃食管反流等胃肠动力疾病、肥胖通气不足综合征(匹克威克综合征)、呼吸困难等呼吸系统疾病、血管系统的全身性炎症等炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、腰痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、降低左心室肥大的风险等肥胖的继发后果风险、偏头痛、头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病、神经分裂症、面部潮红、盗汗、生殖器/泌尿器系统疾病、与性功能或受孕能力相关的疾病、低落性情感障碍、双相情感障碍、I型双相情感障碍、II型双相情感障碍、循环性情感精神障碍、急性应激障碍、广场恐怖症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、惊恐障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症、焦虑症、心脏搭桥手术和移植后的脑缺损等急性神经学的和精神医学的障碍、中风、缺血性中风、脑缺血、脊髓外伤、头部外伤、周产期缺氧、心脏骤停、低血糖性神经损伤、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、眼损伤、视网膜疾病、认知障碍、肌肉痉挛、震颤、癫痫、与肌肉萎缩相关的障碍、谵妄、健忘症、与年龄增长相关的认知下降、分裂感情性障碍、妄想症、药物依赖症、运动异常症、慢性疲劳综合征、疲劳、药物诱发性帕金森综合征、抽动秽语综合征、舞蹈病、肌震颤、抽动、抖腿综合征、肌张力障碍、运动障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、行为障碍、尿失禁、戒断症状、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、神经损伤、视网膜疾病、黄斑变性症、呕吐、脑浮肿、疼痛、骨痛、关节痛、牙痛、猝倒症或创伤性脑损伤。

21.发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗药,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

22.发作性睡病的治疗药,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

23.特发性睡眠过度的治疗药,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

24.治疗与食欲素2型受体相关的疾病的方法,其包括:对需要治疗的患者给予治疗上有效量的权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

25.治疗发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的方法,其包括:对需要治疗的患者给予治疗上有效量的权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

26.权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在与食欲素2型受体相关的疾病的治疗和/或预防中使用。

27.权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗和/或预防中使用。

28.权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造与食欲素2型受体相关的疾病的治疗药中的应用。

29.权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在用于制造发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗药中的应用。

30.药物,其是将含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物与选自归类为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药、或帕金森病或路易小体痴呆的治疗药的药剂中的至少1种以上的药剂组合而成的。

31.药物,其含有权利要求1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,该药物用于与选自归类为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药、或帕金森病或路易小体痴呆的治疗药的药剂中的至少1种以上的药剂并用以治疗与食欲素2型受体相关的疾病。

双环胺甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有具有稠环骨架的新型化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分的针对与食欲素(orexin)受体、特别是与食欲素2型受体相关的疾病的治疗药或预防药。具体而言,涉及发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征等疾病的治疗药或预防药。

背景技术

[0002] 食欲素是分布在下丘脑外侧区及其周边区域的特定的神经细胞中特异性产生的神经肽。食欲素是主要存在于脑内的G蛋白偶联受体即食欲素受体的内源性配体,且与食欲素受体结合。关于食欲素受体,已知有1型与2型这2种亚型(非专利文献1)。

[0003] 报告有使食欲素神经细胞改性的转基因小鼠中所产生的发作性睡病样症状是通过脑室内给予食欲素肽而进行改善(非专利文献2),还报告有通过食欲素的前体蛋白即食欲素前体物的敲除(KO)而引起发作性睡病样的症状(非专利文献3),进而明确了发作性睡病患者的脑脊液中食欲素浓度显著降低(非专利文献4),启示发作性睡病是由于食欲素的缺乏而引起的。

[0004] 另外,报告有遗传性的发作性睡病的狗中食欲素2型受体的变异(非专利文献5),启示食欲素2型受体与睡眠觉醒相关,进而明确了食欲素2型受体的KO小鼠中也会引起发作性睡病样的症状(非专利文献6),也启示食欲素2型受体刺激与觉醒维持作用的密切相关。根据这种背景,食欲素2型受体激动剂期待作为对以发作性睡病为代表的呈现睡眠过度症状的疾病有希望的治疗药。

[0005] 近年来,报道了具有食欲素2型受体激动作用的化合物(专利文献1或2)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:国际公开第2017/135306号;

[0009] 专利文献2:国际公开第2021/107023号;

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:Cell,第92卷,573-585页,1998年(Cell,Vol.92,573-585,1998);

[0012] 非专利文献2:Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,第101卷,4649-4654页,2004年(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,Vol.101,4649-4654,2004);

[0013] 非专利文献3:Cell,第98卷,437-451页,1999年(Cell,Vol.98,437-451,1999);

[0014] 非专利文献4:THELANCET,第355卷,39-40页,2000年(THELANCET,Vol.355,39-40,2000);

[0015] 非专利文献5:Cell,第98卷,365-376页,1999年(Cell,Vol.98,365-376,1999);

[0016] 非专利文献6:Neuron,第38卷,715-730页,2003年(Neuron,Vol.38,715-730,2003);

[0017] 非专利文献7:Brain,第130卷,1577-1585页,2007年(Brain,Vol.130,1577-1585,2007);

[0018] 非专利文献8:Neuroscience Letters,第569卷,68-73页,2014年(Neuroscience Letters,Vol.569,68-73,2014)。

发明内容

[0019] 发明所要解决的课题

[0020] 本发明的课题在于提供:针对与食欲素2型受体相关的疾病、具体而言为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征等疾病的治疗药或预防药。

[0021] 用于解决课题的手段

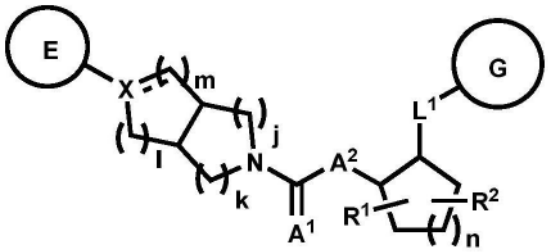
[0022] 本发明人进行了深入研究,结果发现下述式(1)所示的化合物或其制药学上可接受的盐(以下,有时也称为"本发明的化合物")对与食欲素2型受体相关的疾病、具体而言为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征等疾病具有治疗和预防效果,从而完成了本发明。

[0023] 即,本发明如下所述。

[0024] [项1]

[0025] 式(1)所示的化合物或其药学上可接受的盐,

[0026] [化学式1]

[0027] 

(1)

[0028] 式中,

[0029] R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、氰基、-(=O)NR^3R^4、羧基、-(C=O)O-R^5、可被取代的C_{1-4}烷基或可被取代的C_{1-4}烷氧基,另外,R^1和R^2如果化学上可能则可与同一个碳原子键合,在R^1和R^2与环上的不同碳原子键合的情况下,彼此可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环或桥环;

[0030] R^3和R^4各自独立地表示氢原子或可被取代的C_{1-4}烷基;

[0031] R^5表示可被取代的C_{1-4}烷基;

[0032] -L^1-环G表示-环G、-CH_2-环G(该CH_2可被1个以上的相同或不同的C_{1-6}烷基取代)、-NR^6-环G、-C(=O)-环G、-OC(=O)-环G、-SO-环G、-SO_2-环G、-S-环G或-O-环G;

[0033] R^6表示氢原子或可被取代的C_{1-4}烷基;

[0034] n为1或2的整数;

[0035] 环G表示可被取代的C_{6-10}芳族碳环基、可被取代的5~10元芳族杂环基、可被取代的C_{3-6}饱和碳环基或可被取代的4~10元饱和杂环基;

[0036] A^1表示氧原子或硫原子;

[0037] A^2表示氧原子或-NH-；

[0038] j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数；

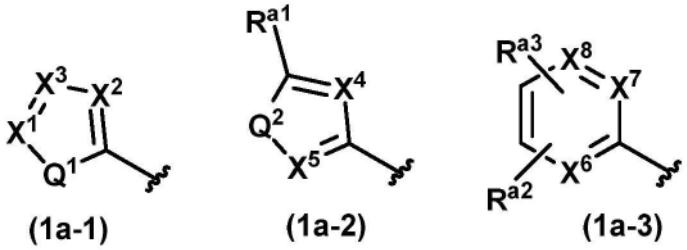
[0039] 虚线部分表示单键或双键；

[0040] X表示-CR^7-、氮原子或碳原子；

[0041] R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或可被取代的C_{1-4}烷基；

[0042] 环E表示下述式(1a-1)、(1a-2)或(1a-3)：

[0043] [化学式2]

[0044] 

(1a-1) (1a-2) (1a-3)

[0045] 式中，

[0046] X^1～X^8各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-；

[0047] Q^1和Q^2表示氧原子或-NR^{a5}-；

[0048] R^{a1}～R^{a5}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下，各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元的芳族杂环基，另外，R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合；其中，在X^1和X^3均为CR^{a4}的情况下，2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

[0049] [项2]

[0050] 项1的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0051] R^1～R^7中的“可被取代的C_{1-4}烷基”中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基，“可被取代的C_{1-4}烷氧基”中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基，

[0052] 环G的C_{6-10}芳族碳环基、5～10元芳族杂环基、C_{3-6}饱和碳环基和4～10元饱和杂环基中的可取代的取代基各自独立地为选自卤原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)和C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)中的1个以上的取代基，或者在有多个取代基的情况下，其中的2个可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结

构。

[0053] [项3]

[0054] 项1或2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0055] R^1～R^7中的“可被取代的C_{1-4}烷基”中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基,“可被取代的C_{1-4}烷氧基”中的可取代的取代基各自独立地为1或2个以上的相同或不同的卤原子,

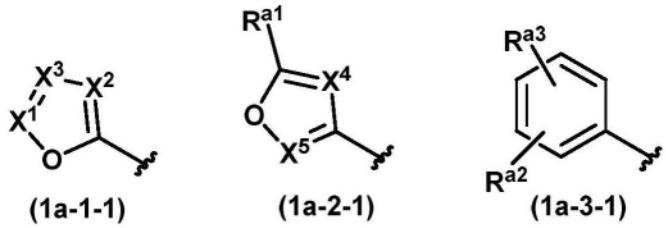
[0056] 环G的C_{6-10}芳族碳环基、5～10元芳族杂环基、C_{3-6}饱和碳环基和4～10元饱和杂环基中的可取代的取代基各自独立地为选自卤原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)和C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)中的1个以上的取代基,或者在具有多个取代基的情况下,其中的2个可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构。

[0057] [项4]

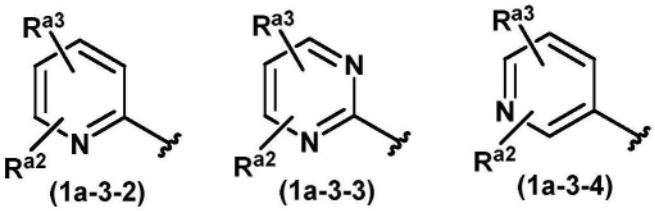
[0058] 项1～3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0059] 环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

[0060] [化学式3]



[0061]



[0062] 式中,

[0063] X^1～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

[0064] R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原

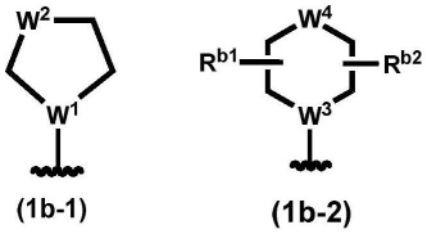
子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

[0065] [项5]

[0066] 项1～4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0067] 环G表示下述式(1b-1)或(1b-2):

[0068] [化学式4]

[0069] 

[0070] 式中,

[0071] W^1和W^3各自独立地表示氮原子或-CR^{b3}-;

[0072] W^2和W^4各自独立地表示-NR^{b4}-、氧原子或-$CR^{b5}R^{b6}$-;

[0073] R^{b1}～R^{b6}各自独立地表示氢原子、-$N(R^{b7})R^{b8}$、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{3-6}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),另外,R^{b1}和R^{b2}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;

[0074] 这里,R^{b1}和R^{b2}可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构;

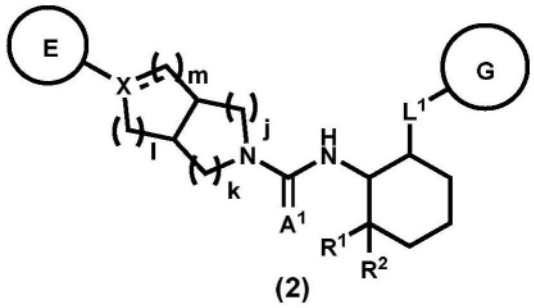
[0075] R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或5～10元芳族杂环基取代)、5～10元芳族杂环基(该芳族杂环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),

[0076] 这里,在R^{b1}～R^{b6}为-$N(R^{b7})R^{b8}$的情况下,R^{b7}和R^{b8}可成为一体与它们所键合的氮原子一起形成3～7元含氮饱和杂环。

[0077] [项6]

[0078] 项1～5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其由式(2)表示:

[0079] [化学式5]

[0080] 

(2)

[0081] 式中,

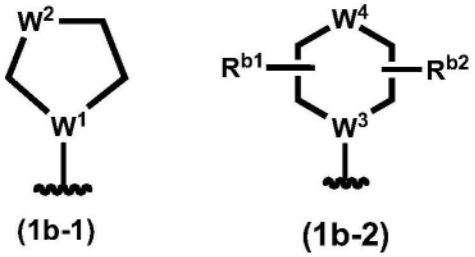
[0082] R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)或C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{3-7}环烷基取代);

[0083] $-L^1$-环G表示-环G、$-CH_2$-环G(该CH_2可被1个以上的相同或不同的C_{1-6}烷基取代)、$-NR^6$-环G、-C(=O)-环G、-OC(=O)-环G、-SO-环G、$-SO_2$-环G、-S-环G或-O-环G;

[0084] R^6各自独立地表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

[0085] 环G表示下述式(1b-1)或(1b-2):

[0086] [化学式6]

[0087] 

(1b-1) (1b-2)

[0088] 式中,

[0089] W^1和W^3各自独立地表示氮原子或$-CR^{b3}-$;

[0090] W^2和W^4各自独立地表示$-NR^{b4}-$、氧原子或$-CR^{b5}R^{b6}-$;

[0091] R^{b1}~R^{b6}各自独立地表示氢原子、$-N(R^{b7})R^{b8}$、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{3-6}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),另外,R^{b1}和R^{b2}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;

[0092] 这里,R^{b1}和R^{b2}可经由C_{1-6}亚烷基键合而形成稠环、螺环或桥环中的化学上可能的任意二环式结构;

[0093] R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子、C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷基取代,该C_{1-4}烷基可被卤原子取代)或5~10元芳族杂环基取代)、5~10元芳族杂环基

(该芳族杂环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代),

[0094] 这里,在R^{b1}～R^{b6}为-N(R^{b7})R^{b8}的情况下,R^{b7}和R^{b8}可成为一体与它们所键合的氮原子一起形成3～7元含氮饱和杂环;

[0095] A^1表示氧原子或硫原子;

[0096] j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数;

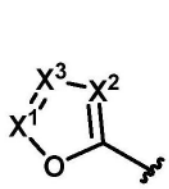
[0097] 虚线部分表示单键或双键;

[0098] X表示-CR^7-、氮原子或碳原子;

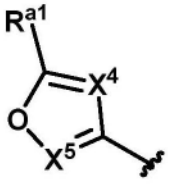
[0099] R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

[0100] 环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

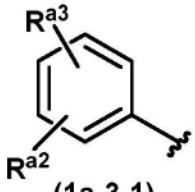
[0101] [化学式7]



(1a-1-1)

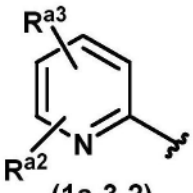


(1a-2-1)

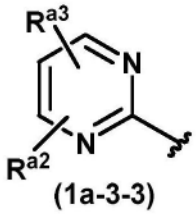


(1a-3-1)

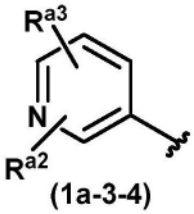
[0102]



(1a-3-2)



(1a-3-3)



(1a-3-4)

[0103] 式中,

[0104] X^1～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

[0105] R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基,另外,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

[0106] [项7]

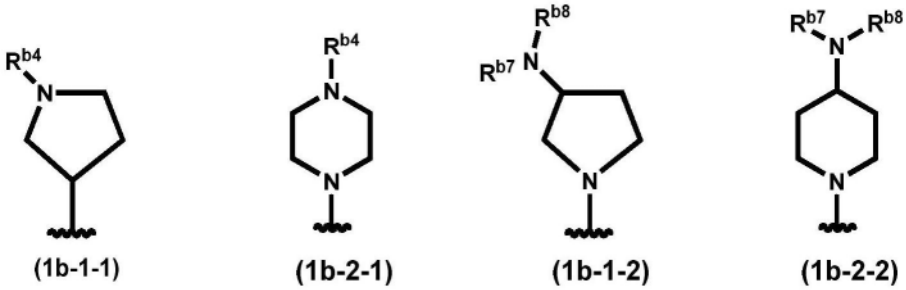
[0107] 项6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0108] R^1和R^2各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

[0109] L^1表示单键或氧原子；

[0110] 环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2)：

[0111] [化学式8]

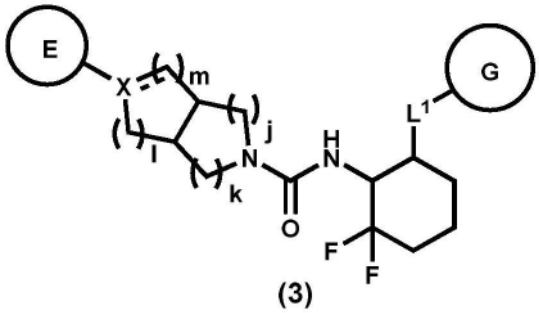
[0112] 

[0113] 式中，R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)。

[0114] [项8]

[0115] 项1～7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其由式(3)表示：

[0116] [化学式9]

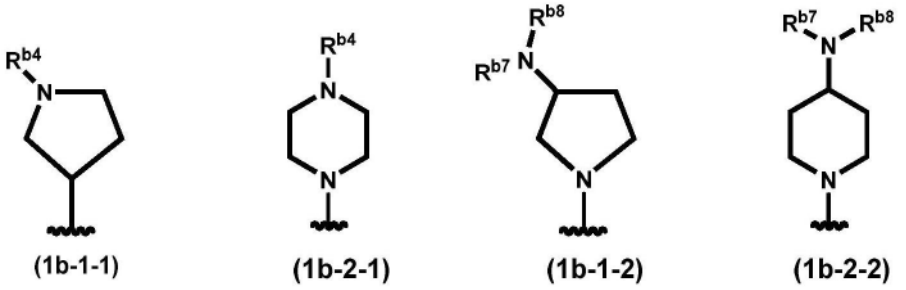
[0117] 

[0118] 式中，

[0119] L^1表示单键或氧原子；

[0120] 环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2)：

[0121] [化学式10]

[0122] 

[0123] 式中，R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)；

[0124] j、k、l和m各自独立地为0、1或2的整数；

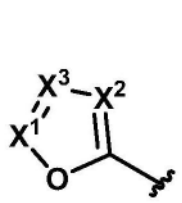
[0125] 虚线部分表示单键或双键；

[0126] X表示-CR^7-、氮原子或碳原子；

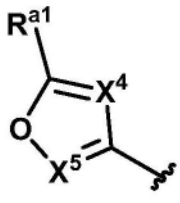
[0127] R^7表示氢原子、羟基、卤原子、氰基或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代)；

[0128] 环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4)：

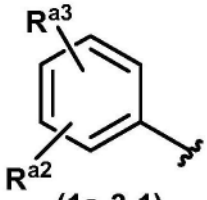
[0129] [化学式11]



(1a-1-1)

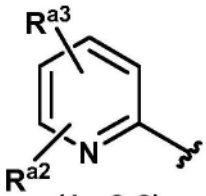


(1a-2-1)

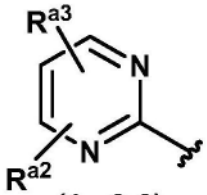


(1a-3-1)

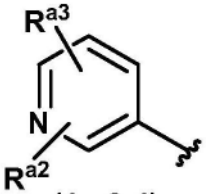
[0130]



(1a-3-2)



(1a-3-3)



(1a-3-4)

[0131] 式中，

[0132] X^1～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-；

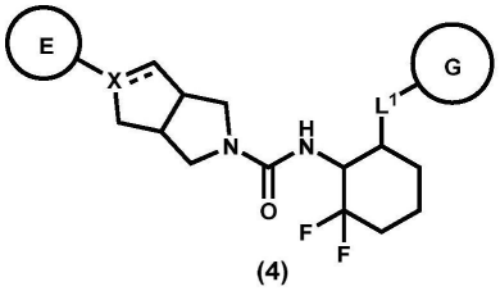
[0133] R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下，各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5～10元芳族杂环基，另外，R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合；其中，在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下，2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

[0134] [项9]

[0135] 项1～8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其由式(4)表示：

[0136] [化学式12]

[0137]



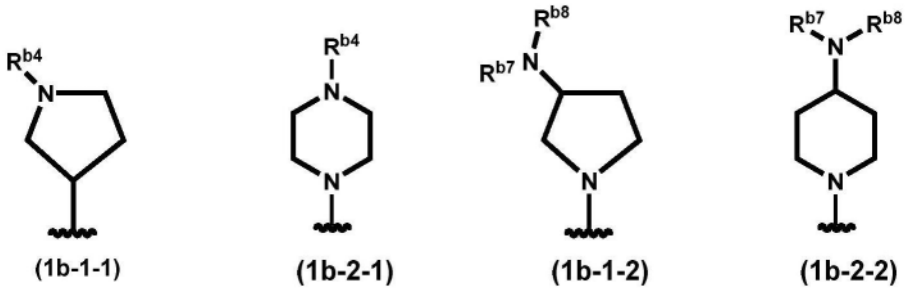
(4)

[0138] 式中，

[0139] L^1表示单键或氧原子；

[0140] 环G表示下述式(1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-1-2)或(1b-2-2)：

[0141] [化学式13]

[0142] 

[0143] 式中,R^{b4}、R^{b7}和R^{b8}各自独立地表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代);

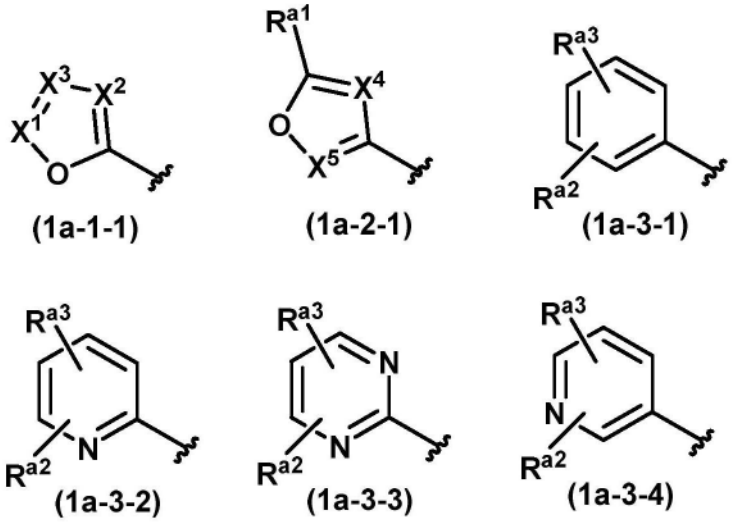
[0144] 虚线部分表示单键或双键;

[0145] X表示-CR^7-、氮原子或碳原子;

[0146] R^7表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

[0147] 环E表示下述式(1a-1-1)、(1a-2-1)、(1a-3-1)、(1a-3-2)、(1a-3-3)或(1a-3-4):

[0148] [化学式14]

[0149] 

[0150] 式中,

[0151] X^1~X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-;

[0152] R^{a1}~R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下,各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{6-10}芳族碳环基(该C_{6-10}芳族碳环基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)、氰基、C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷氧基(该环烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或5~10元芳族杂环基,R^{a2}和R^{a3}如果化学上可能则可与同一个碳原子键合;其中,在X^1和X^3均为-CR^{a4}-的情况下,2个R^{a4}和它们所键合的碳原子可一起形成与由X^1、X^2和X^3构成的5元环缩合的6元碳环。

[0153] [项10]

[0154] 项9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0155] 环E表示上述式(1a-2-1)或(1a-3-1)：

[0156] 式中，

[0157] X^4～X^5各自独立地表示氮原子或-CR^{a4}-；

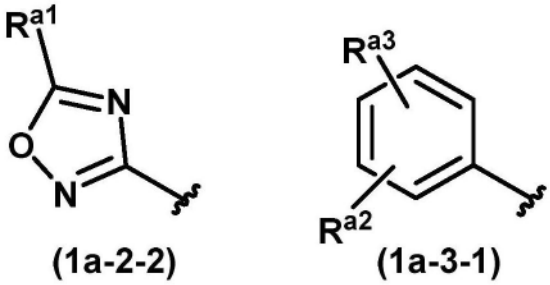
[0158] R^{a1}～R^{a4}各自独立地(在存在多个CR^{a4}的情况下，各R^{a4}也各自独立地)表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)、C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{1-4}烷氧基(该烷氧基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代)。

[0159] [项11]

[0160] 项9所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0161] 环E表示下述式(1a-2-2)或(1a-3-1)：

[0162] [化学式15]

[0163] 

(1a-2-2) (1a-3-1)

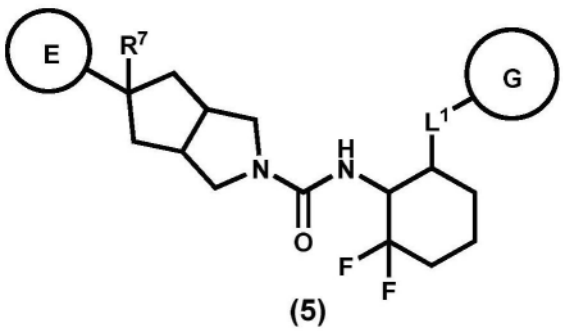
[0164] 式中，

[0165] R^{a1}～R^{a3}各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)。

[0166] [项12]

[0167] 项1～11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其由式(5)表示：

[0168] [化学式16]

[0169] 

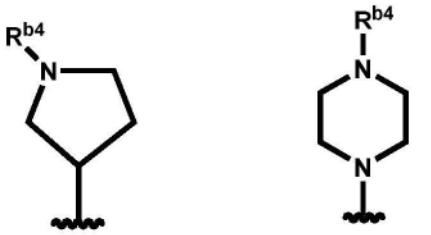
(5)

[0170] 式中，

[0171] L^1表示单键或氧原子；

[0172] 环G表示下述式(1b-1-1)或(1b-2-1)：

[0173] [化学式17]

[0174] 

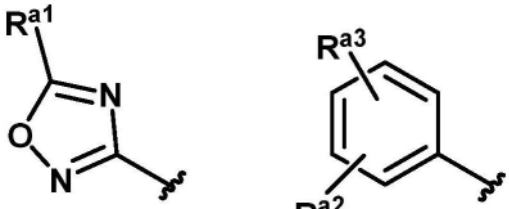
(1b-1-1) (1b-2-1)

[0175] 式中,R^{b4}表示氢原子或C_{1-6}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代);

[0176] R^{7}表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-7}环烷基取代);

[0177] 环E表示下述式(1a-2-2)或(1a-3-1):

[0178] [化学式18]

[0179] 

(1a-2-2) (1a-3-1)

[0180] 式中,R^{a1}~R^{a3}各自独立地表示氢原子、卤原子、C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)或C_{3-7}环烷基(该环烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子、羟基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基取代)。

[0181] [项13]

[0182] 项12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,环G表示上述式(1b-1-1),并且R^{b4}为可被1或2个以上的相同或不同的卤原子取代的C_{1-4}烷基。

[0183] [项14]

[0184] 项12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,环G表示上述式(1b-2-1),并且R^{b4}表示氢原子或C_{1-4}烷基(该烷基可被1或2个以上的相同或不同的卤原子或C_{1-4}烷氧基取代)。

[0185] [项15]

[0186] 项12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{7}为氢原子。

[0187] [项16]

[0188] 项1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其选自以下的化合物:

[0189] 实施例1:(3aR,5S,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-㗁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0190] 实施例2:(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-㗁二唑-3-基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0191] 实施例3:(1R,5S,6R)-6-(5-环丙基-1,2,4-㗁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺;

[0192] 实施例4:(1R,5S,6S)-6-(5-环丙基-1,2,4-畔二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺;

[0193] 实施例6:(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-畔二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0194] 实施例7:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-畔二唑-3-基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0195] 实施例8:(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-畔二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0196] 实施例9:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0197] 实施例11:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0198] 实施例12:(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0199] 实施例13:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0200] 实施例14:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0201] 实施例15:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0202] 实施例16:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0203] 实施例17:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0204] 实施例5-A:(1S,6R,8S)-8-(5-环丙基-1,2,4-畔二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺;

[0205] 实施例5-B:(1R,6S,8R)-8-(5-环丙基-1,2,4-畔二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺;

[0206] 实施例10-A:(3aS,6aR)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0207] 实施例10-B:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0208] 实施例18:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0209] 实施例19:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0210] 实施例20:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0211] 实施例21:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0212] 实施例22:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0213] 实施例23:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0214] 实施例24:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0215] 实施例25:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0216] 实施例26:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0217] 实施例27:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0218] 实施例28:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0219] 实施例29:(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0220] 实施例30:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0221] 实施例31:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0222] 实施例32:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0223] 实施例33:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0224] 实施例34:(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺。

[0225] [项17]

[0226] 药物组合物,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0227] [项18]

[0228] 药物组合物,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗中使用。

[0229] [项19]

[0230] 与食欲素2型受体相关的疾病的治疗药,其含有项1～16中任一项所述的化合物或

其药学上可接受的盐。

[0231] [项20]

[0232] 下述疾病的治疗药,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐:发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴随发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、路易小体痴呆所伴随的睡眠过度、伴有白天睡眠过度的睡眠过度综合征(例如,克莱恩-莱文综合征、伴随睡眠过度的重度抑郁、路易小体痴呆、帕金森病、进行性核上性麻痹、普拉德-威利综合征、莫比乌斯综合征、低通气综合征、C型尼曼-匹克病、脑挫伤、脑梗塞、脑肿瘤、肌肉萎缩、多发性硬化症、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、拉斯穆森脑炎、韦尼克脑炎、边缘系统脑炎、桥本脑症)、昏睡、意识丧失、肥胖(例如,恶性肥大细胞、外源性肥胖、胰岛功能亢进性肥胖症、原生质增生性肥胖、垂体性肥胖、原生质减低性肥胖症、甲状腺功能减退性肥胖症、下丘脑性肥胖、症状性肥胖症、小儿肥胖、上半身肥胖、饮食性肥胖症、性功能降低性肥胖、全身性肥大细胞症、单纯性肥胖、向心性肥胖)、胰岛素抵抗性综合征、阿尔茨海默症、昏睡等意识障碍、由麻醉导致的副作用或并发症、睡眠紊乱、睡眠问题、失眠、间歇性睡眠、夜间阵挛性肌肉痉挛、REM睡眠中断、时差反应、时差反应综合征、轮班工作人员的睡眠障碍、睡眠异常、夜惊症、抑郁、重度抑郁、梦游病、遗尿症、睡眠障碍、阿尔茨海默性黄昏综合征、与昼夜节律相关的疾病、肌肉纤维痛、睡眠质量差引起的症状、暴饮暴食、强迫性饮食障碍、肥胖相关疾病、高血压、糖尿病、血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗性的上升、高脂蛋白血症、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、癌、变形性关节症、阻塞性睡眠呼吸中止、胆结石症、胆结石、心脏病、心脏异常跳动、心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、猝死、多囊卵巢疾病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、弗勒赫利希综合征、生长激素缺乏者、正常变异型身材矮小、特纳综合征、儿童急性淋巴细胞性白血病、X综合征、生殖系统激素异常、受孕能力降低、不孕、男性性腺功能降低、女性的男性型多毛症等性和生殖功能障碍、与孕妇肥胖相关的胎儿缺陷、与肥胖相关的胃食管反流等胃肠动力疾病、肥胖通气不足综合征(匹克威克综合征)、呼吸困难等呼吸系统疾病、血管系统的全身性炎症等炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、腰痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、降低左心室肥大的风险等肥胖的继发后果风险、偏头痛、头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病、神经分裂症、面部潮红、盗汗、生殖器/泌尿器系统疾病、与性功能或受孕能力相关的疾病、低落性情感障碍、双相情感障碍、I型双相情感障碍、II型双相情感障碍、循环性情感精神障碍、急性应激障碍、广场恐怖症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、惊恐障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症、焦虑症、心脏搭桥手术和移植后的脑缺损等急性神经学的和精神医学的障碍、中风、缺血性中风、脑缺血、脊髓外伤、头部外伤、周产期缺氧、心脏骤停、低血糖性神经损伤、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、眼损伤、视网膜疾病、认知障碍、肌肉痉挛、震颤、癫痫、与肌肉萎缩相关的障碍、谵妄、健忘症、与年龄增长相关的认知下降、分裂感情性障碍、妄想症、药物依赖症、运动异常症、慢性疲劳综合征、疲劳、药物诱发性帕金森综合征、抽动秽语综合征、舞蹈病、肌震颤、抽动、抖腿综合征、肌张力障碍、运动障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、行为障碍、尿失禁、戒断症状、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、神经损伤、视网膜疾病、黄斑变性症、呕吐、脑浮肿、疼痛、骨痛、关节痛、牙痛、猝倒症或创伤性脑损伤。

[0233] [项21]

[0234] 发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗药,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0235] [项22]

[0236] 发作性睡病的治疗药,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0237] [项23]

[0238] 特发性睡眠过度的治疗药,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0239] [项24]

[0240] 治疗与食欲素2型受体相关的疾病的方法,其包括:对需要治疗的患者给予治疗上有效量的项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0241] [项25]

[0242] 治疗发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的方法,其包括:对需要治疗的患者给予治疗上有效量的项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0243] [项26]

[0244] 项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在与食欲素2型受体相关的疾病的治疗和/或预防中使用。

[0245] [项27]

[0246] 项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗和/或预防中使用。

[0247] [项28]

[0248] 项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造与食欲素2型受体相关的疾病的治疗药中的应用。

[0249] [项29]

[0250] 项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在用于制造发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、或路易小体痴呆所伴随的睡眠过度的治疗药中的应用。

[0251] [项30]

[0252] 药物,其是将含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物与选自归类为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药、或帕金森病或路易小体痴呆的治疗药的药剂中的至少1种以上的药剂组合而成的。

[0253] [项31]

[0254] 药物,其含有项1～16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,该药物用于

与选自归类为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药、或帕金森病或路易小体痴呆的治疗药的药剂中的至少1种以上的药剂并用以治疗与食欲素2型受体相关的疾病。

具体实施方式

[0255] 以下,进一步详细地说明本发明。本说明书中有时也将“取代基”的定义中的碳数表述为例如“C_{1-6}”等。具体而言,“C_{1-6}烷基”的表述与碳原子数为1～6的烷基含义相同。另外,本说明书中,关于未特别指出“可被取代”或“被取代”的术语的取代基,是指“未取代”的取代基。例如,“C_{1-6}烷基”是指“未取代的C_{1-6}烷基”。

[0256] 另外,本说明书中的取代基的说明中,有时也省略“基”的术语。需要说明的是,在用“可被取代的”进行定义的情况下,存在取代基时的取代基数只要可被取代则没有特别限制,为1个或多个。即,表示可被该基团中的可取代的碳原子、或碳原子和氮原子上的可取代数的取代基取代。另外,除特别指示的情况,各基团的说明也适用于该基团为其他基团的一部分或取代基的情况。

[0257] 取代基的键合位置在本说明书中未特别明示的情况下是化学上可能的任意位置。另外,本说明书中的结构式中,楔形的实线和虚线表示绝对构型,粗线的实线和虚线表示相对构型。

[0258] 作为“卤素”,例如可列举:氟、氯、溴、碘等。优选为氟或氯。

[0259] “C_{1-4}烷基”是指碳原子数为1～4个的直链状或支链状的饱和烃基,“C_{1-6}烷基”是指碳原子数为1～6个的直链状或支链状的饱和烃基。作为“C_{1-4}烷基”的具体例,可列举:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,作为“C_{1-6}烷基”的具体例,除上述外,还可列举:戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、以及它们的结构异构体。作为该“C_{1-6}烷基”或“C_{1-4}烷基”,优选甲基、乙基、丙基、异丙基,更优选甲基和异丙基。

[0260] “C_{1-6}亚烷基”是指具有碳原子数为1～6个的直链状或支链状的2价饱和烃基。作为“C_{1-6}亚烷基”,可优选列举:“C_{1-4}亚烷基”,更优选列举:“C_{1-3}亚烷基”。作为“C_{1-3}亚烷基”的具体例,例如可列举:亚甲基、亚乙基、亚丙基、三亚甲基等。作为“C_{1-4}亚烷基”的具体例,例如,除作为上述“C_{1-3}亚烷基”的具体例而列举的基团外,还可列举:亚丁基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1-甲基三亚甲基、2-甲基三亚甲基等。作为“C_{1-6}亚烷基”的具体例,例如,除作为上述“C_{1-4}亚烷基”的具体例而列举的基团外,还可列举:亚戊基、1,1-二甲基三亚甲基、1,2-二甲基三亚甲基、1-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、1-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基、亚己基等。

[0261] “C_{3-7}环烷基”是指具有3～7个碳原子数的环状非芳族性烃基(饱和烃基和部分不饱和烃基)。优选为“C_{3-6}环烷基”。“C_{3-7}环烷基”也包括桥联基团。作为“C_{3-7}环烷基”的具体例,可列举:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、环庚基等。

[0262] 上述“C_{3-7}环烷基”也包括“C_{3-7}环烷基”与苯环或5元或6元的含有1个或相同或不同的2个以上(例如2～4个)的选自氮、硫或氧中的杂原子的环(例如,下述说明的“4～10元饱和杂环”中的5或6元的环)缩环而成的二环式基团。

[0263] “C_{1-4}烷氧基”是指被上述“C_{1-4}烷基”取代的氧基,“C_{1-6}烷氧基”是指被上述“C_{1-6}烷基”取代的氧基。作为“C_{1-4}烷氧基”的具体例,可列举:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁

氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等，作为“C_{1-6}烷氧基”的具体例，除作为上述“C_{1-4}烷氧基”的具体例而列举的基团外，还可列举：戊基氧基、己基氧基等。作为“C_{1-4}烷氧基”或“C_{1-6}烷氧基”，优选为甲氧基、乙氧基、异丙氧基。

[0264] “C_{3-7}环烷氧基”是指被上述“C_{3-7}环烷基”取代的氧基。优选为“C3-6环烷氧基”。作为“C_{3-7}环烷氧基”的具体例，可列举：环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。优选为环己基氧基。

[0265] “C_{6-10}芳族碳环基”是指具有6～10个碳原子数的芳族烃基，也称为“C_{6-10}芳基”。作为“C_{6-10}芳族碳环基”的具体例，例如可列举：苯基、1-萘基、2-萘基等。更优选为苯基。

[0266] 上述“C_{6-10}芳族碳环基”也包括“苯基”与含有1个或相同或不同的2个以上(例如2～4个)的选自氮、硫或氧中的杂原子的5或6元的环(例如，下述说明的“5或6元的单环式芳族杂环基”、下述说明的“4～10元饱和杂环”中的5或6元的环)或5～7元环烷基环(例如环戊烷、环己烷或环庚烷)缩环而成的基团。

[0267] “5～10元芳族杂环基”是指除作为构成环的原子的碳外还含有1个或相同或不同的2个以上(例如2～4个)的选自氮、硫或氧中的杂原子的单环式或多环式的5～10元芳族杂环基。优选为“5或6元单环式芳族杂环基”。“5或6元单环式芳族杂环基”是指“5～10元芳族杂环基”中单环式的5或6元芳族基团。

[0268] 作为上述“5～10元芳族杂环基”中的多环式芳族杂环基，具体而言，可列举：相同或不同的两个单环式芳族杂环缩环而成的基团、或者单环式芳族杂环与芳族环(例如苯等)或非芳族环(例如环己烷等)缩环而成的基团。

[0269] 作为“5～10元芳族杂环基”的具体例，可列举：吡唑基、咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基等。在另一个实施方式中，可优选列举：苯并呋喃基(键合位置在杂芳基(呋喃)环上)、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基。

[0270] “C_{3-6}饱和碳环”是指碳原子数为3～6的单环式饱和或部分不饱和的烃环。作为“C_{3-6}饱和碳环”的具体例，例如可列举：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯等。可优选列举：环丙烷或环丁烷。

[0271] “4～10元饱和杂环”是指除作为构成环的原子的碳外还包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的1或2个以上(例如，2～4个、优选为2～3个、更优选为2个)的杂原子的由4～10个原子构成的单环式或二环式的饱和杂环，包括具有部分不饱和键的环、具有部分桥联结构的环和部分螺化的环。优选为5元或6元的饱和杂环。二环式饱和杂环也包括单环式饱和杂环与苯或单环式5至6元芳族杂环缩环而成的环。另外，为了构成该饱和杂环，可包括1或2个羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基，例如，内酰胺、硫代内酰胺、内酯、硫代内酯、环状酰亚胺、环状氨基甲酸酯、环状硫代氨基甲酸酯等环状基也包括在该饱和杂环中。其中，羰基、亚磺酰基和磺酰基的氧原子和硫代羰基的硫原子不包括在构成4～10元的数(环的大小)和构成环的杂原子的数之中。作为“4～10元饱和杂环”，可优选列举：单环式或二环式的“4～8元饱和杂环”，更优选列举：单环式“4～6元饱和杂环”，进一步优选列举：单环式“5或6元饱和杂环”。作为“4～10元饱和杂环”的具体例，可列举：哌嗪、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡唑烷、咪唑烷、哌啶、吗啉、高哌啶、硫代吗啉、二氧代硫代吗啉、六亚甲基亚胺、畔唑烷、噻唑烷、氧代咪唑烷、二氧代咪唑烷、氧代畔唑烷、二氧代畔唑烷、二氧代噻唑烷、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶等。优选为吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉。作为二环式饱

和杂环的具体例,可列举:吲哚啉、异吲哚啉、二氢嘌呤、二氢噻唑并嘧啶、二氢苯并二氧杂环己烷、二氢吲唑、二氢吡咯并吡啶、四氢喹啉、十氢喹啉、四氢异喹啉、十氢异喹啉、四氢萘啶、四氢吡啶并氮杂䓬等。

[0272] “4～6元饱和杂环基”是指上述“4～10元饱和杂环”中“4～6元饱和杂环”成为1价基团的取代基。可优选列举:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。

[0273] 本发明的化合物中也包括各种水合物、溶剂合物和多晶型。

[0274] 另外,本发明的化合物可被同位素(例如,D、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{35}S、^{18}F、^{125}I等)取代,这些化合物也包括在本发明的化合物中。

[0275] 本发明的化合物还包括所有互变异构体、存在的所有立体异构体、以及它们的混合物。

[0276] 例如,本发明的化合物的光学活性体可通过使用光学活性的起始原料或对最终品的外消旋体进行光学拆分来制造。作为光学拆分的方法,可列举:使用光学活性柱的物理分离方法、分级结晶化法等化学分离方法。

[0277] 本发明中,“药学上可接受的盐”是指允许在药学上使用的酸加成盐和碱加成盐。作为“药学上可接受的盐”,不限定于这些,例如可列举:乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、乙基丁二酸盐、丙二酸盐、乳糖酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸、对甲苯磺酸盐(tosylate)、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、抗坏血酸盐、扁桃酸盐、糖精酸盐、昔萘酸盐、双羟萘酸盐、肉桂酸盐、己二酸盐、半胱氨酸盐、N-乙酰基半胱氨酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、烟酸盐、草酸盐、苦味酸盐、硫氰酸盐、十一烷酸盐、丙烯酸聚合物盐、羧基乙烯基聚合物等酸加成盐;锂盐、钠盐、钾盐、钙盐等无机碱加成盐;吗啉、哌啶等有机碱加成盐;与天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸的加成盐等。

[0278] 本发明的化合物可通过口服给药或胃肠外给药直接或使用适当的剂型而制成制剂、药物或药物组合物进行给药。作为这些剂型的具体例,不限定于这些,例如可列举:片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液体制剂、悬浮剂、注射剂、贴剂、敷剂等。另外,这些制剂可使用通常的用作药品添加物的添加剂按照已知方法进行制造。

[0279] 作为这些添加剂,根据目的,可使用赋形剂、崩解剂、粘合剂、流动化剂、润滑剂、包衣剂、溶解剂、助溶剂、增稠剂、分散剂、稳定化剂、甜味剂、香料等。作为这些添加剂的具体例,不限定于这些,例如可列举:乳糖、甘露醇、结晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、部分α化淀粉、羧甲纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、二氧化钛、滑石等。

[0280] 本发明的化合物的给药量根据给药对象动物、给药途径、疾病、患者的年龄、体重和症状而适当选择。例如,在口服给药的情况下,对于成人,每天下限为0.01mg、上限为10000mg,可将该量以1天1次或分数次给药。

[0281] 本发明的化合物是对食欲素2型受体具有激动活性的化合物。因此,可成为对与食欲素2型受体相关的疾病有用的治疗药或预防药。作为这些疾病的具体例,可列举:发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴随发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、路易小体痴呆所伴随的睡眠过度、伴有白天睡眠

过度的睡眠过度综合征(例如,克莱恩-莱文综合征、伴随睡眠过度的重度抑郁、路易小体痴呆、帕金森病、进行性核上性麻痹、普拉德-威利综合征、莫比乌斯综合征、低通气综合征、C型尼曼-匹克病、脑挫伤、脑梗塞、脑瘤、肌肉萎缩、多发性硬化症、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、拉斯穆森脑炎、韦尼克脑炎、边缘系统脑炎、桥本脑症)、昏睡、意识丧失、肥胖(例如,恶性肥大细胞、外源性肥胖、胰岛功能亢进性肥胖症、原生质增生性肥胖、垂体性肥胖、原生质减低性肥胖症、甲状腺功能减退性肥胖症、下丘脑性肥胖、症状性肥胖症、小儿肥胖、上半身肥胖、饮食性肥胖症、性功能降低性肥胖、全身性肥大细胞症、单纯性肥胖、向心性肥胖)、胰岛素抵抗性综合征、阿尔茨海默症、昏睡等意识障碍、由麻醉导致的副作用或并发症、睡眠紊乱、睡眠问题、失眠、间歇性睡眠、夜间阵挛性肌肉痉挛、REM睡眠中断、时差反应、时差反应综合征、轮班工作人员的睡眠障碍、睡眠异常、夜惊症、抑郁、重度抑郁、梦游病、遗尿症、睡眠障碍、阿尔茨海默性黄昏综合征、与昼夜节律相关的疾病、肌肉纤维痛、睡眠质量差引起的症状、暴饮暴食、强迫性饮食障碍、肥胖相关疾病、高血压、糖尿病、血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗性的上升、高脂蛋白血症、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、癌、变形性关节症、阻塞性睡眠呼吸中止、胆结石症、胆结石、心脏病、心脏异常跳动、心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、猝死、多囊卵巢疾病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、弗勒赫利希综合征、生长激素缺乏者、正常变异型身材矮小、特纳综合征、儿童急性淋巴细胞性白血病、X综合征、生殖系统激素异常、受孕能力降低、不孕、男性性腺功能降低、女性的男性型多毛症等性和生殖功能障碍、与孕妇肥胖相关的胎儿缺陷、与肥胖相关的胃食管反流等胃肠动力疾病、肥胖通气不足综合征(匹克威克综合征)、呼吸困难等呼吸系统疾病、血管系统的全身性炎症等炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、腰痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、降低左心室肥大的风险等肥胖的继发后果风险、偏头痛、头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病、神经分裂症、面部潮红、盗汗、生殖器/泌尿器系统疾病、与性功能或受孕能力相关的疾病、低落性情感障碍、双相情感障碍、I型双相情感障碍、II型双相情感障碍、循环性情感精神障碍、急性应激障碍、广场恐怖症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、惊恐障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症、焦虑症、心脏搭桥手术和移植后的脑缺损等急性神经学的和精神医学的障碍、中风、缺血性中风、脑缺血、脊髓外伤、头部外伤、周产期缺氧、心脏骤停、低血糖性神经损伤、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、眼损伤、视网膜疾病、认知障碍、肌肉痉挛、震颤、癫痫、与肌肉萎缩相关的障碍、谵妄、健忘症、与年龄增长相关的认知下降、分裂感情性障碍、妄想症、药物依赖症、运动异常症、慢性疲劳综合征、疲劳、药物诱发性帕金森综合征、抽动秽语综合征、舞蹈病、肌震颤、抽动、抖腿综合征、肌张力障碍、运动障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、行为障碍、尿失禁、戒断症状、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、神经损伤、视网膜疾病、黄斑变性症、呕吐、脑浮肿、疼痛、骨痛、关节痛、牙痛、猝倒症或创伤性脑损伤。优选为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴随发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、路易小体痴呆所伴随的睡眠过度。

[0282] 本发明的化合物是对食欲素2型受体具有激动活性的化合物。因此,可成为对与食欲素2型受体相关的疾病有用的治疗药或预防药治疗剂。本发明的化合物特别是对睡眠-觉醒障碍组有效,作为该疾病的具体例,可列举:失眠障碍、睡眠过度障碍、发作性睡病、不伴有猝倒但伴有食欲素(下丘脑泌素)缺乏的发作性睡病、伴有猝倒但不伴有食欲素(下丘脑

泌素)缺乏的发作性睡病、伴有失聪和发作性睡病的常染色体显性小脑性共济失调、伴有肥胖和2型糖尿病的常染色体显性发作性睡病、继发于其他医学疾病的发作性睡病、呼吸相关睡眠障碍组、昼夜节律睡眠-觉醒障碍组、睡眠时伴随综合征、无力性脚感觉异常症(不宁腿综合征)、物质/药品诱发性睡眠障碍、其他特定的失眠障碍、无法特定的失眠障碍、其他特定的睡眠过度障碍、无法特定的睡眠过度障碍、其他特定的睡眠-觉醒障碍、无法特定的睡眠-觉醒障碍。

[0283] 本发明中,“预防”是指对疾病未发病的健康人给予本发明的化合物的行为,例如,目的在于防止疾病的发病。“治疗”是指对由医生诊断为疾病发病的人(患者)给予本发明的化合物的行为,例如,目的在于减轻疾病或症状、或恢复到疾病发病前的状态。另外,即使给药的目的是防止疾病或症状的恶化,但只要被给药者为患者,则也为治疗行为。

[0284] 本发明的化合物可并用发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药、或帕金森病或路易小体痴呆的治疗药作为并用药物。作为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴有发作性睡病样症状的发作性睡病综合征等疾病的治疗药,例如可列举:安非他明、哌甲酯、莫达非尼、阿莫达非尼、羟丁酸钠、替洛利生、索安非托等。作为帕金森病或路易小体痴呆的治疗药,例如可列举:左旋多巴、卡比多巴、恩他卡朋、MAOB抑制剂(例如唑尼沙胺、司来吉兰、雷沙吉兰、沙芬酰胺等)、多巴胺受体激动剂(例如,溴隐亭、培高利特、他利克索、卡麦角林、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀、阿朴吗啡等)、金刚烷胺、屈昔多巴、伊曲茶碱、抗胆碱药(例如,苯海索、比哌立登等)等。

[0285] 对本发明的化合物和并用药物的给药期间没有限定,可对给药对象同时给予这些,也可间隔时间差进行给药。另外,可制成本发明的化合物与并用药物的合剂。并用药物的给药量可以以临床上使用的用量(剂量)为基准适当选择。另外,本发明的化合物与并用药物的掺混比可根据给药对象、给药途径、对象疾病、症状、组合等适当选择。

[0286] 以下,对本发明中的式(1)所示的化合物的制造方法,举例进行说明,但本发明当然不限定于此。

[0287] 制造方法

[0288] 本发明化合物可通过下述所示的制造方法和组合已知的合成方法而成的方法来合成。

[0289] 反应式中的化合物也包括形成各自盐的情况,作为该盐,例如可列举:与上述“药学上可接受的盐”相同的盐。需要说明的是,这些反应仅为例示,基于熟知有机合成化学者的知识,也可适当通过其他方法来制造本发明化合物。

[0290] 下述所说明的各制造方法中,即使是未具体地明示保护基的使用的情况下,在存在需要保护的官能团的情况下,有时也根据需要保护该官能团,并在反应结束后或进行一系列反应后进行脱保护而得到目标物。

[0291] 作为保护基,例如可使用文献(T.W.Greene and P.G.M.Wuts,”Protective Groups in Organic Synthesis”,3rd Ed.,John Wiley and Sons,inc.,NewYork(1999))等中记载的通常的保护基,更具体而言,作为氨基的保护基,例如可列举:叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、四氢吡喃基等,另外,作为羟基的保护,例如可列举:三烷基甲硅烷基、乙酰基、苄基、四氢吡喃基、甲氧基甲基等,作为醛基的保护基,例如

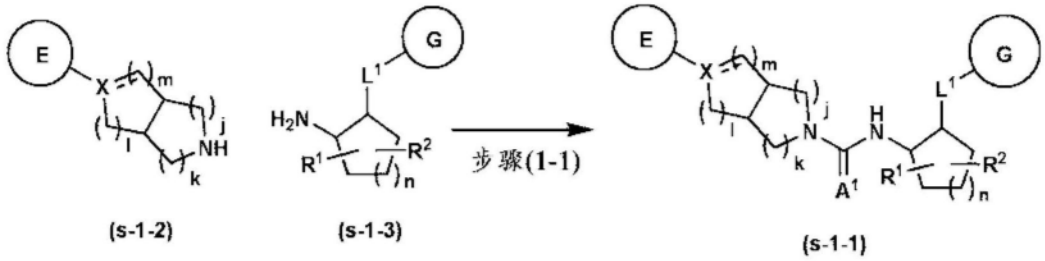
可列举:二烷基缩醛、环状烷基缩醛等,作为羧基的保护基,例如可列举:叔丁基酯、原酸酯、酰胺等。

[0292] 保护基的引入和脱离可通过有机合成化学中常用的方法(例如,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis",3rd Ed.,John Wiley and Sons,inc.,New York(1999)中记载的方法等)或基于其的方法进行。

[0293] 制造方法1:

[0294] 式(1)所示的化合物或其药学上可接受的盐例如可通过下述的制造方法来制造。

[0295] [化学式19]

[0296] 

[0297] 式中,R^1、R^2、L^1、j、k、l、m、n、环G、A^1、虚线部分、X和环E与项1含义相同。

[0298] 步骤(1-1):

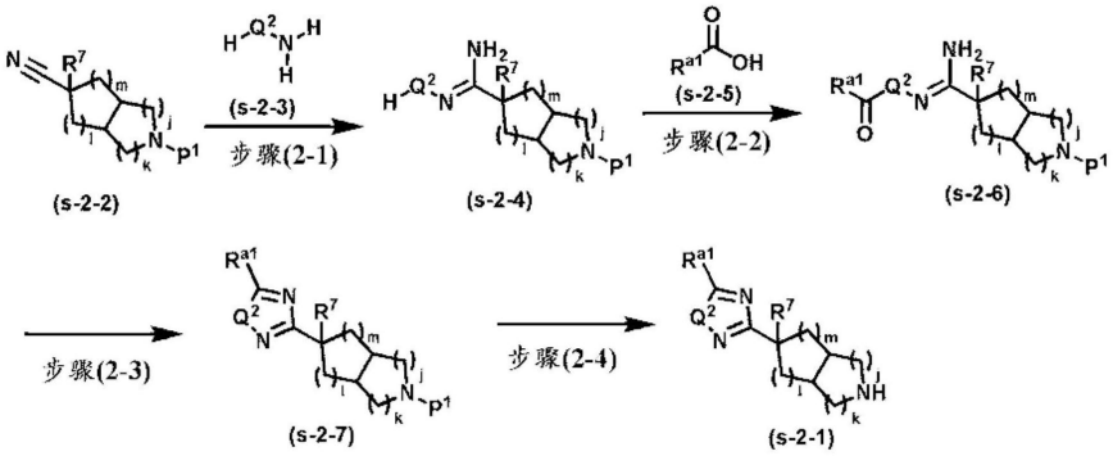
[0299] 化合物(s-1-1)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的脲键形成条件下使化合物(s-1-2)和化合物(s-1-3)进行反应来制造。本反应的条件例如可列举:使用了三光气、氯甲酸4-硝基苯酯、1,1'-羰基二咪唑或硫代光气的条件。本反应中使用碱,作为使用的碱,可列举:三乙胺或二异丙基乙胺等。作为惰性溶剂,可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时~24小时,反应温度为-20℃~溶剂的沸点。

[0300] 在步骤(1-1)中,可分离作为中间体的异氰酸酯等继续进行转化。

[0301] 制造方法2:

[0302] 式(s-1-2)所示的化合物中,式(s-2-1)所示的化合物例如可通过下述制造方法来制造。

[0303] [化学式20]

[0304] 

[0305] 式中,R^7、R^{a1}、Q^2、j、k、l和m与项1含义相同。另外,P^1表示适当的保护基,以下没有说明的情况也含义相同。

[0306] 步骤(2-1)：

[0307] 化合物(s-2-4)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的加成反应条件下使化合物(s-2-2)和化合物(s-2-3)进行反应来制造。作为惰性溶剂，可列举：氯仿、二氯甲烷等卤化碳；二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂；苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂；甲醇或乙醇等醇系溶剂；水。反应时间通常为约1小时～24小时，反应温度为-20℃～溶剂的沸点。

[0308] 步骤(2-2)：

[0309] 化合物(s-2-6)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的缩合反应条件下使化合物(s-2-4)和化合物(s-2-5)进行反应来制造。本反应的条件例如可列举：使用HATU、DCC或CDI的条件。本反应中根据情况使用碱，作为使用的碱，例如可列举：三乙胺或二异丙基乙胺等。作为溶剂，例如可列举：氯仿、二氯甲烷等卤化碳；二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂；苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂；乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时，反应温度为-20℃～溶剂的沸点。

[0310] 步骤(2-3)：

[0311] 化合物(s-2-7)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的脱水反应条件下使化合物(s-2-6)进行反应来制造。本反应根据情况可使用三乙胺或DBU等碱。作为惰性溶剂，例如可列举：氯仿、二氯甲烷等卤化碳；二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂；苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂；乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时，反应温度为-20℃～溶剂的沸点。

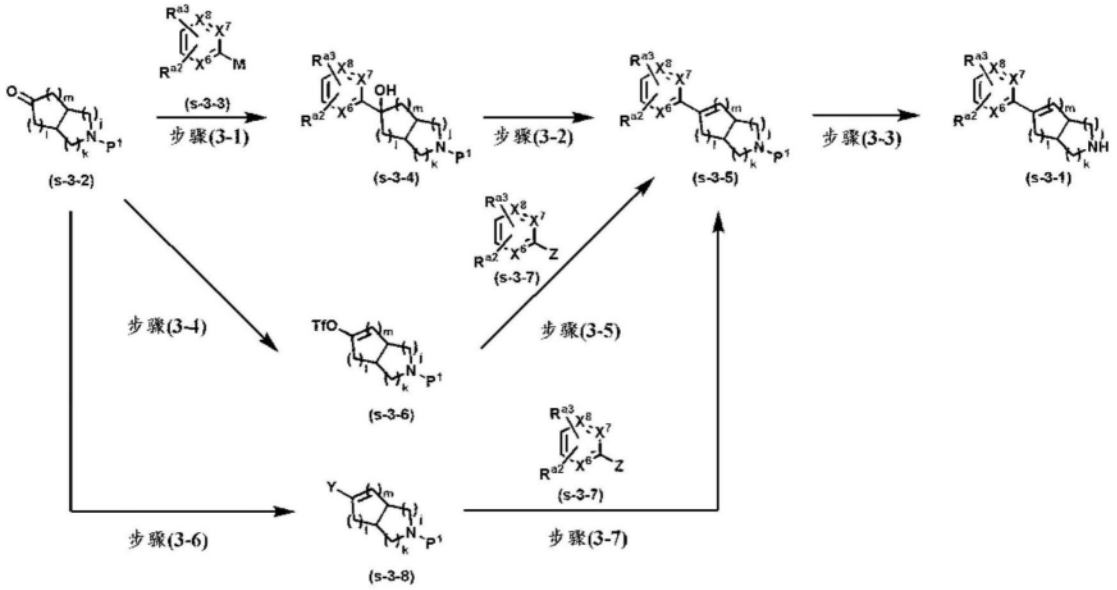
[0312] 步骤(2-4)：

[0313] 化合物(s-2-1)通过按照与已知方法(例如，Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition(John Wiley&Sons,Inc.)、Comprehensive Organic Transformation,R.C.Larock著等,VCHpublisherInc.,1989等中记载的方法)相同的方法对化合物(s-2-7)进行保护基的脱保护来制造。

[0314] 制造方法3：

[0315] 式(s-1-2)所示的化合物中，式(s-3-1)所示的化合物例如可通过下述的制造方法来制造。

[0316] [化学式21]

[0317] 

[0318] 式中,R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、j、k、l和m与项1含义相同。另外,M表示锂或卤化镁等金属。而且,Z表示硼酸、硼酸酯、BF_3K、BF_3Na、三烷基锡、卤化锌或氢原子,Y表示卤素。

[0319] 化合物(s-3-1)可由化合物(s-3-2)经过步骤(3-1)～步骤(3-3)来合成。步骤(3-1):

[0320] 化合物(s-3-4)可通过在适当的惰性溶剂中使化合物(s-3-2)和化合物(s-3-3)在无添加剂的条件下或在路易斯酸的存在下、在通常采用的对酮的加成反应条件下反应来制造。作为本反应中使用的路易斯酸,例如可列举:氯化锌(II)、三氟甲磺酸钪(III)、氯化铜(I)、三氟化硼、硼酸、硼酸酯等。作为惰性溶剂,例如可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二𠰌烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时,反应温度为-78℃～溶剂的沸点。

[0321] 步骤(3-2):

[0322] 化合物(s-3-5)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的脱水反应条件下使化合物(s-3-4)进行反应来制造。脱水反应的条件是指使用酸或Burgess试剂等脱水剂的条件或光延反应等的条件、或将羟基(经过甲磺酰化或对甲苯磺酰化、或卤素取代等)转化成离去基团后,使用碱等进行离去反应的条件。作为本反应中使用的酸,例如可列举:盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等质子酸,或氯化锌(II)、三氟甲磺酸钪(III)、氯化铜(I)、三氟化硼、硼酸、硼酸酯等路易斯酸等。另外,作为本反应中使用的碱,例如可列举:三乙胺、二异丙基乙胺或DBU等有机碱或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾等无机碱;叔丁醇钾等金属烷氧化物;正丁基锂或异丙基氯化镁等有机金属试剂;LDA或LHMDS等金属酰胺试剂等。作为惰性溶剂,例如可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二𠰌烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时,反应温度为-78℃～溶剂的沸点。

[0323] 步骤(3-3):

[0324] 化合物(s-3-1)可使用化合物(s-3-5)在与步骤(2-4)相同的条件下制造。

[0325] 化合物(s-3-5)也可由化合物(s-3-2)经过步骤(3-4)和步骤(3-5)来合成。

[0326] 步骤(3-4):

[0327] 化合物(s-3-6)可通过在适当的惰性溶剂中、在无添加剂的条件下、或酸存在下或碱存在下(或酸和碱同时存在下)使通常使用的三氟甲磺酰化(triflating)剂与化合物(s-3-2)反应来制造。作为本反应中使用的三氟甲磺酰化剂,例如可列举:三氟甲磺酸酐或N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)等。作为本反应中使用的酸,例如可列举:氯化锌(II)、三氟甲磺酸钪(III)、氯化铜(I)、三氟化硼、硼酸、硼酸酯等路易斯酸等。另外,作为本反应中使用的碱,例如可列举:三乙胺、二异丙基乙胺或DBU等有机碱或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾等无机碱、叔丁醇钾等金属烷氧化物、正丁基锂或异丙基氯化镁等有机金属试剂、LDA或LHMDS等金属酰胺试剂等。作为惰性溶剂,例如可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时,反应温度为-78℃～溶剂的沸点。

[0328] 步骤(3-5):

[0329] 化合物(s-3-5)可通过在适当的惰性溶剂中使化合物(s-3-6)在适当的惰性溶剂中、在钯催化剂和膦配体的存在下、必要的情况下在碱的存在下与Z以硼酸、硼酸酯、BF_3K、BF_3Na、三烷基锡或卤化锌表示的化合物(s-3-7)反应来制造。化合物(s-3-7)可使用作为市售品购入的化合物、或通过已知方法或基于其的方法合成的化合物。作为钯催化剂,例如可列举:四(三苯基膦)钯(0)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、双(三叔丁基膦)钯(0)、乙酸钯(0)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)等。

[0330] 作为膦配体,例如可列举:邻甲苯基膦、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(S-Phos)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(X-Phos)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF)、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(DPPP)、1,4-双(二苯基膦基)丁烷(DPPB)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(XANT-Phos)、双(2-(二苯基膦基)苯基)醚(DPE-Phos)等。作为碱,例如可列举:碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。作为惰性溶剂,例如可列举:1,4-二畔烷、THF、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、水和它们的混合溶剂等。反应时间通常为约1小时～24小时,反应温度为-20℃～溶剂的沸点。

[0331] 化合物(s-3-5)也可由化合物(s-3-2)经过步骤(3-6)和步骤(3-7)来合成。

[0332] 步骤(3-6):

[0333] 化合物(s-3-8)可通过在适当的惰性溶剂中、在通常采用的乙烯基卤化物生成反应的条件下制造。本反应中采用的乙烯基卤化物生成反应的条件例如列举:使肼作用后使四甲基胍与碘作用的条件、或使亚磷酸与溴在三乙胺的存在下作用的条件、或使五氯化磷或三氯化磷等氯化试剂作用的条件等。作为惰性溶剂,例如可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂。反应时间通常为约1小时～24小时,反应温度为-78℃～溶剂的沸点。

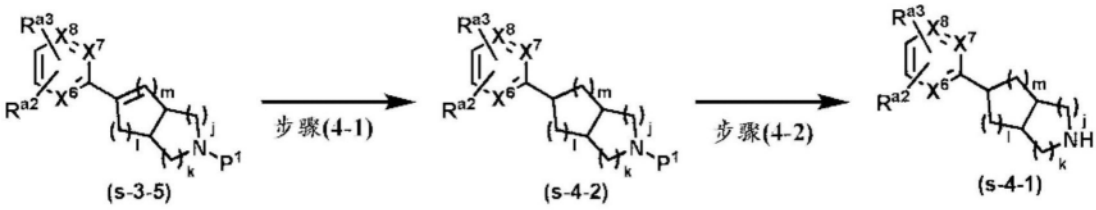
[0334] 步骤(3-7):

[0335] 化合物(s-3-5)可使用化合物(s-3-8)在与步骤(3-5)相同的条件下制造。

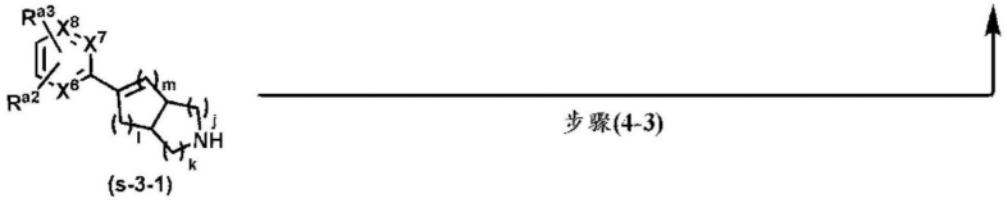
[0336] 制造方法4:

[0337] 式(s-1-2)所示的化合物中,式(s-4-1)所示的化合物例如可通过下述的制造方法来制造。

[0338] [化学式22]



[0339]



[0340] 式中,R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、j、k、l和m与项1含义相同。

[0341] 化合物(s-4-1)可由化合物(s-3-5)经过步骤(4-1)和步骤(4-2)、或由化合物(s-3-1)经过步骤(4-3)来合成。

[0342] 步骤(4-1):

[0343] 化合物(s-4-2)可通过在适当的惰性溶剂中、或必要的情况下在氢气氛下、无添加剂的条件下、或酸存在下、在通常采用的双键的还原反应条件下使化合物(s-3-5)进行反应来制造。本反应的条件例如可列举:使用钯碳或氢氧化钯(II)、雷尼镍(raney nickel)的条件或使用三乙基硅烷等氢化物还原剂的条件等。作为本反应中使用的酸,例如可列举:盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等质子酸。作为惰性溶剂,例如可列举:氯仿、二氯甲烷等卤化碳;二乙醚、THF、1,4-二畔烷等醚系溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳族烃系溶剂;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶剂;甲醇或乙醇等醇系溶剂。反应时间通常为约1小时~24小时,反应温度为-20℃~溶剂的沸点。

[0344] 步骤(4-2):

[0345] 化合物(s-4-1)可使用化合物(s-4-2)在与步骤(2-4)相同的条件下制造。

[0346] 步骤(4-3):

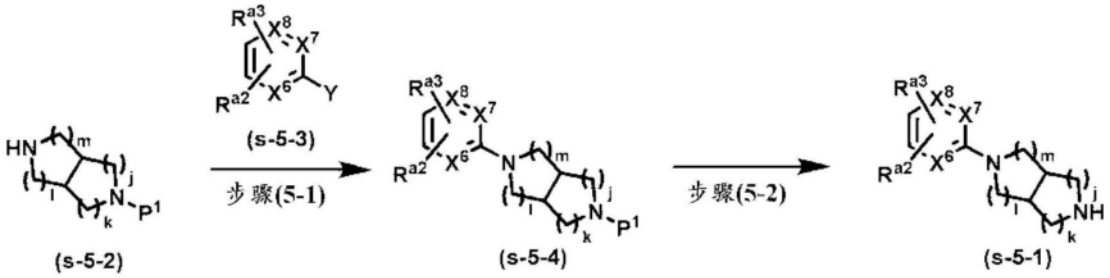
[0347] 化合物(s-4-1)可使用化合物(s-3-1)在与步骤(4-1)相同的条件下制造。

[0348] 制造方法5:

[0349] 式(s-1-2)所示的化合物中,式(s-5-1)所示的化合物例如可通过下述的制造方法来制造。

[0350] [化学式23]

[0351]



[0352] 式中,R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、j、k、l和m与项1含义相同。另外,Y表示卤素。

[0353] 化合物(s-5-1)可由化合物(s-5-2)经过步骤(5-1)和步骤(5-2)来合成。步骤(5-

1)：

[0354] 化合物(s-5-4)可通过在适当的惰性溶剂中使化合物(s-5-2)在适当的惰性溶剂中、在钯催化剂和膦配体和碱的存在下与化合物(s-5-3)反应来制造。化合物(s-5-3)可使用作为市售品购入的化合物、或通过已知方法或基于其的方法合成的化合物。作为钯催化剂，例如可列举：四(三苯基膦)钯(0)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、双(三-叔丁基膦)钯(0)、乙酸钯(0)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)等。

[0355] 作为膦配体，例如可列举：邻甲苯基膦、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(S-Phos)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(X-Phos)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF)、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(DPPP)、1,4-双(二苯基膦基)丁烷(DPPB)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(XANT-Phos)、双(2-(二苯基膦基)苯基)醚(DPE-Phos)等。作为碱，例如可列举：碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。作为惰性溶剂，例如可列举：1,4-二畔烷、THF、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、水和它们的混合溶剂等。反应时间通常为约1小时～24小时，反应温度为-20℃～溶剂的沸点。

[0356] 步骤(5-1)中，在化合物(s-5-3)为进行芳族亲核取代反应的化合物的情况下，也可通过在该反应条件下使化合物(s-5-2)与化合物(s-5-3)反应来合成化合物(s-5-4)。

[0357] 步骤(5-2)：

[0358] 化合物(s-5-1)可使用化合物(s-5-4)在与步骤(2-4)相同的条件下制造。

[0359] 实施例

[0360] 以下，通过参考例、实施例和试验例进一步具体地说明本发明，但本发明当然不限定于这些。需要说明的是，以下的参考例和实施例中所示的化合物名称未必依据IUPAC命名法。

[0361] 本说明书中，有时使用以下的缩写。

[0362] n-：正；

[0363] tert-：叔；

[0364] p-：对；

[0365] $CDCl_3$：氘代氯仿；

[0366] Rt：保留时间；

[0367] min：分钟；

[0368] HATU：O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；

[0369] DCC：N,N'-二环己基碳化二亚胺；

[0370] CDI：羰基二咪唑；

[0371] THF：四氢呋喃；

[0372] TFA：三氟乙酸；

[0373] DMSO：二甲基亚砜；

[0374] Boc：叔丁氧基羰基；

[0375] DBU：二氮杂双环十一碳烯；

[0376] LDA：二异丙基氨基锂；

[0377] LHMDS:双(三甲基甲硅烷基)氨基锂。

[0378] 参考例和实施例中的柱色谱和氨基色谱使用山善株式会社制造的硅胶柱和氨基柱。使用TLC进行纯化时的TLC(硅胶板)使用Silicagel60F254(Merck)、TLC(NH硅胶板)使用TLC板NH(FujiSilysia)。

[0379] 参考例和实施例中使用以下的反应装置。参考例和实施例所记载的物理化学数据由以下的仪器获取。

[0380] 微波反应装置:Biotage AB Initiator;

[0381] ^{1}H-NMR:JEOLJNM-AL400;JEOLJNM-ECS400;BruckerAVANCE 400Spectrometer。

[0382] 作为NMR中使用的符号,s是指单峰、d是指二重峰、dd是指双二重峰、ddd是指二重的双二重峰、dddd是指二重的二重的双二重峰、t是指三重峰、td是指三重峰的二重峰、q是指四重峰、m是指多重峰、br是指宽的单峰或多重峰、和J是指键合常数。

[0383] 实施例和参考例的各化合物的LC/MS数据由以下任一仪器获取。

[0384] 方法A

[0385] 检测仪器:ACQUITY(注册商标)SQ deteceter(Waters公司);

[0386] HPLC:ACQUITYUPLC(注册商标)SYSTEM;

[0387] 柱:Waters ACQUITY UPLC(注册商标)BEH C18(1.7μm、2.1mm×30mm);

[0388] 方法B

[0389] 检测仪器:岛津LCMS-2020;

[0390] 柱:PhenomenexKinetex(C18,1.7μm,2.1mm×50mm)。

[0391] 高效液相色谱质谱仪;LC/MS的测定条件如下所述,观察到的质谱值[MS(m/z)]以$[M+H]^{+}$表示,保留时间以Rt(min)表示。

[0392] 方法A

[0393] 溶剂:A液;0.06%甲酸/H_2O、B液;0.06%甲酸/乙腈;

[0394] 梯度条件:0.0-1.3分钟(线性梯度从B 2%至B 96%);

[0395] 流速:0.8mL/分钟;检测UV:220nm和254nm;温度:40℃;

[0396] 以下,LC-MS数据若无特别说明则表示通过方法A测定而得。

[0397] 方法B

[0398] 溶剂:A液;0.05%TFA/H_2O、B液;乙腈;

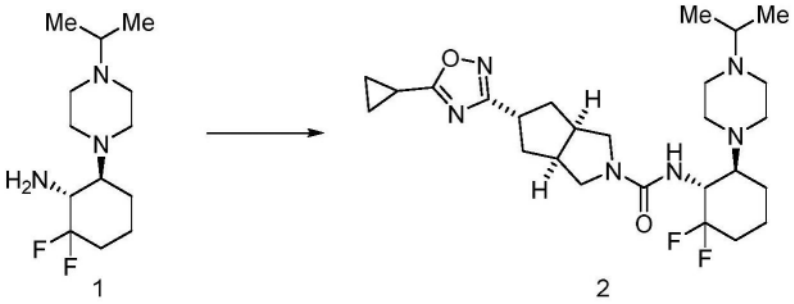
[0399] 梯度条件:0.0-1.7分钟(线性梯度从10%B至99%B)、1.7-1.9分钟(99%B)、1.9-3.0分钟(10%B);

[0400] 流速:0.5mL/分钟;检测UV:254nm;温度:40℃。

[0401] 实施例1:

[0402] (3aR,5S,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺

[0403] [化学式24]

[0404] 

[0405] 在-20℃下向38.6mg三光气的0.4mL氯仿溶液中加入100mg文献已知的化合物1(原料A)的1.4mL氯仿溶液和160μL三乙胺的0.4mL氯仿溶液,在该温度下搅拌40分钟。将反应混合液在0℃下加入到92mg参考例4的化合物(原料B)和107μL三乙基胺的0.5mL氯仿溶液中,在室温下搅拌1小时。向反应混合液中加入水,用氯仿提取。将有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后,将残余物用硅胶柱色谱(洗脱液:氯仿/甲醇)纯化,得到了168mg标题化合物2。

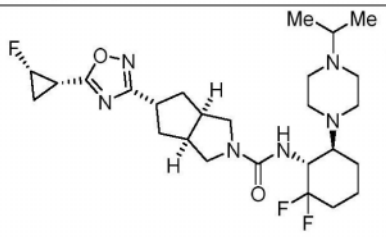
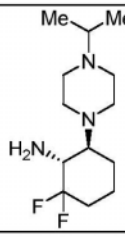
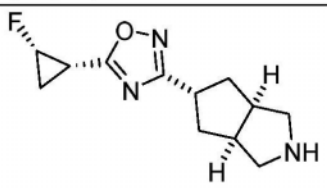
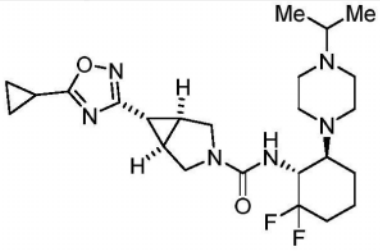
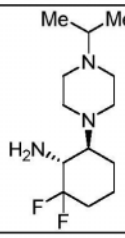
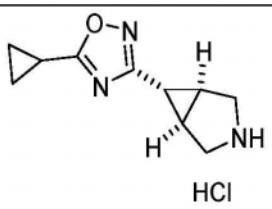
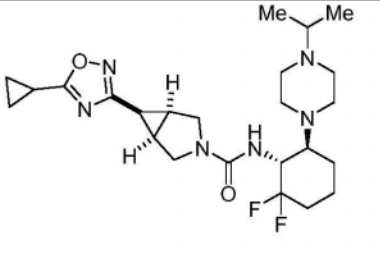
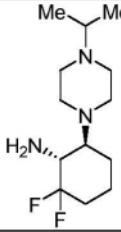
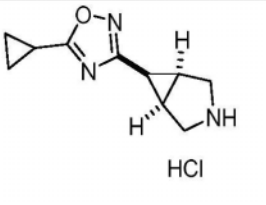
[0406] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.01(6H,d,J=6.0Hz),1.17-1.23(4H,m),1.23-1.47(2H,m),1.60-1.87(2H,m),1.89-2.02(3H,m),2.10-2.24(4H,m),2.33-2.52(7H,m),2.69(1H,sep,J=6.4Hz),2.69-2.81(2H,m),2.87-3.00(2H,m),3.26(2H,ddd,J=20.8,10.4,4.0Hz),3.40-3.48(1H,m),3.62-3.71(2H,m),4.04-4.20(1H,m),4.28(1H,d,J=8.4Hz).

[0407] 实施例2~17:

[0408] 作为与实施例1中记载的原料A和原料B对应的化合物,使用下述表中记载的文献已知品或参考例的化合物,按照与实施例1相同的方法,制造了下述表中所示的实施例2~17的化合物。

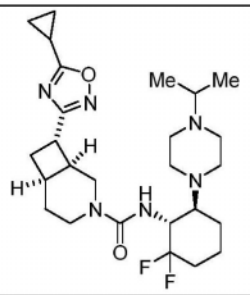
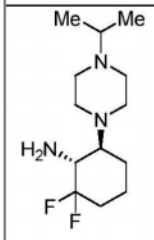
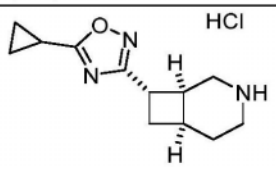
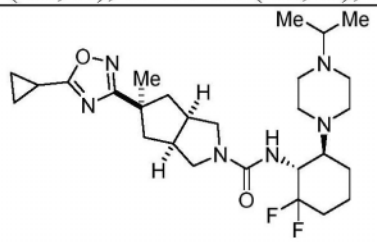
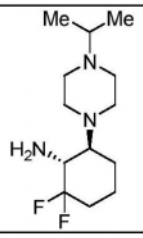
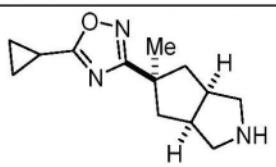
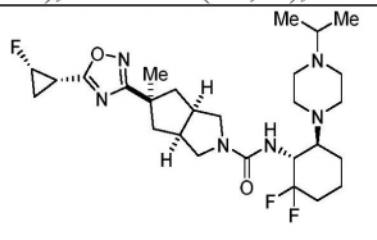
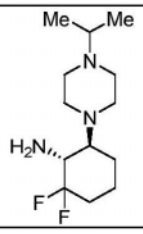
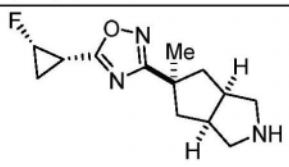
[0409] [表1]

[0410]

实施例	结构式	原料 A	原料 B
	光谱数据		
2		文献已知品 	参考例 5 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.21-1.53 (3H, m), 1.60-1.86 (3H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.10-2.27 (3H, m), 2.29-2.53 (7H, m), 2.57 (1H, sep, J=6.4 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.27 (2H, ddd, J=21.2, 10.4, 4.0 Hz), 3.50 (1H, dq, J=8.0, 7.2 Hz), 3.67 (2H, dd, J=10.0, 7.6 Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.91 (1H, ddt, J=63.2, 6.0, 3.6 Hz).		
3		文献已知品 	参考例 6 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.17-4.03 (1H, m), 3.76 (2H, dd, J=17.1, 9.8 Hz), 3.62-3.53 (2H, m), 2.78-2.69 (2H, m), 2.65-2.55 (1H, m), 2.55-2.31 (7H, m), 2.22-2.08 (4H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.85-1.61 (2H, m), 1.46-1.13 (6H, m), 1.03 (6H, d, J=6.7 Hz).		
4		文献已知品 	参考例 7 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.11 (1H, d, J=6.7 Hz), 4.03-3.88 (1H, m), 3.80-3.66 (1H, m), 3.62-3.46 (3H, m), 3.32-2.47 (8H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 2.01-1.53 (4H, m), 1.43-1.20 (8H, m), 1.20-1.09 (4H, m).		

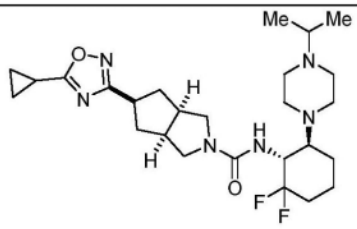
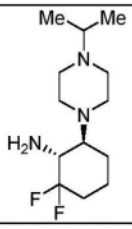
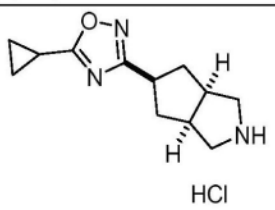
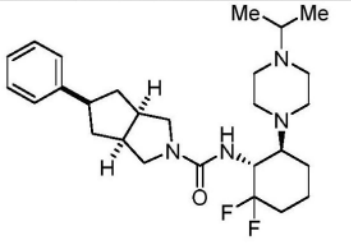
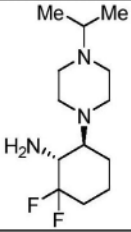
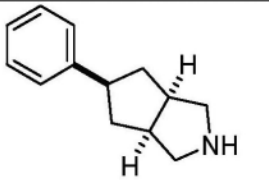
[0411] [表2]

[0412]

5		文献已知品 	参考例 8 
	两种非对映异构体的混合物: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.77 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.54 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.34-4.09 (3H, m), 3.86-3.69 (3H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.33-3.23 (3H, m), 2.94-2.83 (2H, m), 2.83-2.69 (4H, m), 2.68-2.09 (27H, m), 2.07-1.87 (6H, m), 1.86-1.60 (3H, m), 1.46-1.22 (5H, m), 1.22-1.14 (8H, m), 1.04-0.94 (12H, m).		
6		文献已知品 	参考例 9 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=5.6 Hz), 1.12-1.34 (5H, m), 1.34-1.45 (4H, m), 1.61-1.86 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.97-2.11 (4H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.31-2.50 (7H, m), 2.54 (1H, sep, J=6.8 Hz), 2.69-2.80 (2H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.35 (2H, dt, J=10.0, 3.6 Hz), 3.60 (2H, dd, J=10.0, 7.6 Hz), 4.04-4.20 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=8.4 Hz).		
7		文献已知品 	参考例 10 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.20-1.51 (7H, m), 1.61-1.85 (2H, m), 1.87-2.22 (7H, m), 2.29-2.50 (7H, m), 2.54 (1H, sep, J=6.8 Hz), 2.69-2.79 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.54 (2H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.6 Hz), 3.61 (2H, ddd, J=10.4, 8.0, 3.2 Hz), 4.03-4.19 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.90 (1H, ddt, J=64.0, 6.0, 4.0 Hz).		

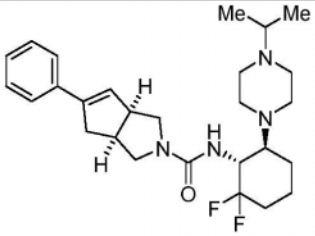
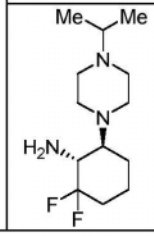
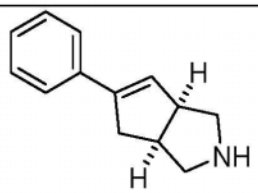
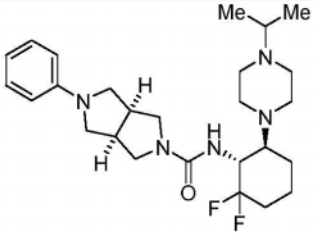
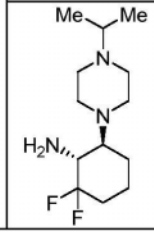
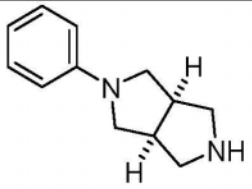
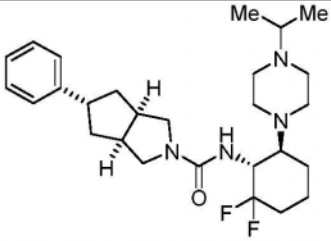
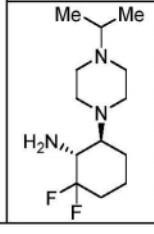
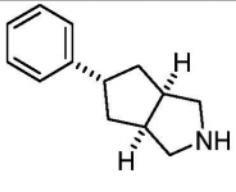
[0413] [表3]

[0414]

8		文献已知品 	参考例 11  HCl
	^{1}H-NMR (CDCl3) δ: 4.25 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.18-4.04 (1H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 3.37 (2H, ddd, J=14.7, 10.4, 3.7 Hz), 3.32-3.23 (1H, m), 2.83-2.70 (4H, m), 2.60-2.24 (10H, m), 2.19-2.10 (2H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.86-1.61 (4H, m), 1.46-1.12 (6H, m), 0.98 (6H, d, J=6.1 Hz).		
9		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, s), 1.17-1.38 (2H, m), 1.47-1.76 (5H, m), 1.87 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.25-2.44 (9H, m), 2.71-2.78 (4H, m), 3.09 (1H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.23 (1H, d, J=8 Hz), 7.10-7.23 (6H, m).		

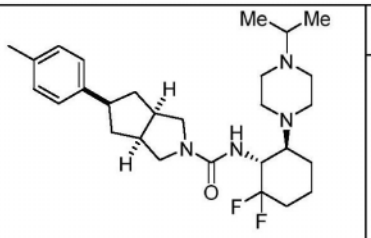
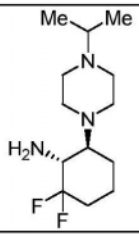
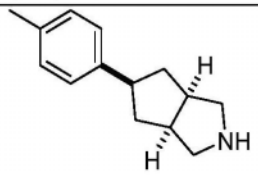
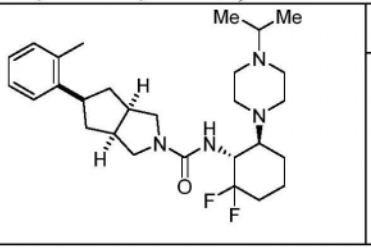
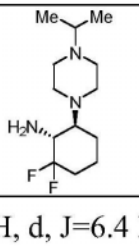
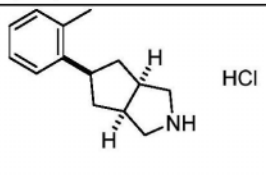
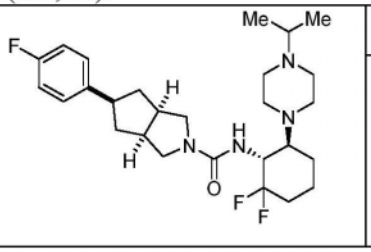
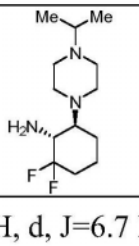
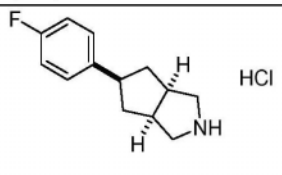
[0415] [表4]

[0416]

10		文献已知品 	文献已知品 
	两种非对映异构体的混合物: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, m), 1.15-1.73 (5H, m), 1.84 (1H, d, J=13.2 Hz), 2.08 (1H, m), 2.29-2.40 (6H, m), 2.56 (1H, d, J=13.2 Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.72 (1H,m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.97 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m).		
11		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.25-7.21 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=7.3, 3.7 Hz), 6.56-6.54 (2H, m), 4.25 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.76-3.73 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.45-3.42 (1H, m), 3.37-3.35 (1H, m), 3.28-3.23 (2H, m), 3.10-3.07 (2H, m), 2.75-2.74 (2H, m), 2.49-2.41 (6H, m), 1.55 (8H, s), 0.98 (6H, d, J=6.1 Hz). (1H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.41 (1H, s).		
12		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (5H, d, J=6.1 Hz), 1.34 (2H, dt, J=10.0, 5.0 Hz), 1.57 (4H, s), 1.81-1.78 (1H, m), 2.00-1.95 (3H, m), 2.19-2.16 (1H, m), 2.54-2.45 (8H, m), 2.77-2.75 (2H, m), 2.98-2.95 (2H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 3.74-3.72 (2H, m), 4.16-4.12 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.31-7.17 (5H, m).		

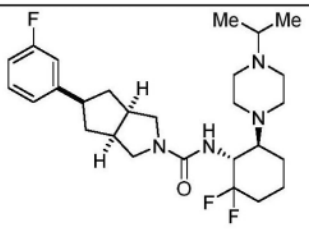
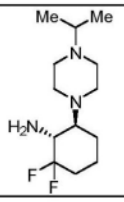
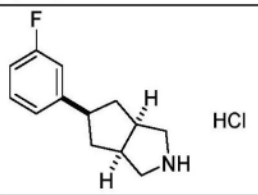
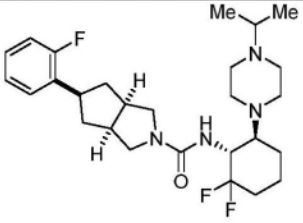
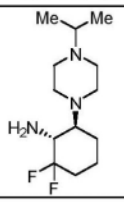
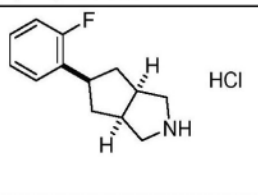
[0417] [表5]

[0418]

13		文献已知品 	参考例 12 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.39-1.27 (2H, m), 1.59-1.55 (6H, m), 1.80-1.78 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.32 (1H, s), 2.50-2.40 (8H, m), 2.81-2.75 (4H, m), 3.15-3.09 (1H, m), 3.40-3.36 (2H, m), 3.64-3.58 (2H, m), 4.17-4.12 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.11 (4H, dd, J=13.1, 8.2 Hz).		
14		文献已知品 	参考例 13 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.46-1.21 (2H, m), 1.63-1.58 (4H, m), 1.81-1.80 (1H, m), 1.96-1.92 (1H, m), 2.17-2.16 (1H, m), 2.32-2.25 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.59-2.40 (8H, m), 2.86-2.67 (3H, m), 3.44-3.25 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 4.20-4.09 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.31-7.07 (4H, m).		
15		文献已知品 	参考例 14 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.35 (2H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.42 (9H, m), 2.78 (4H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 3.39 (2H, dm), 3.62-3.52 (2H, m), 4.18-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03-6.91 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m).		

[0419] [表6]

[0420]

16		文献已知品 	参考例 15 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.45-1.23 (2H, m), 1.58-1.55 (2H, m), 1.82-1.79 (1H, m), 1.82-1.79 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.55-2.33 (9H, m), 2.84-2.78 (4H, m), 3.17-3.14 (1H, m), 3.41-3.36 (2H, m), 3.63-3.58 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.91-6.88 (2H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m).		
17		文献已知品 	参考例 16 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.39-1.30 (2H, m), 1.58 (2H, s), 1.65-1.62 (1H, m), 1.81-1.80 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.55-2.31 (9H, m), 2.83-2.75 (4H, m), 3.44-3.34 (3H, m), 3.64-3.59 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.20-6.97 (4H, m).		

[0421] 以下,记载实施例2～4、实施例6～9和实施例11～17的化合物名称。

[0422] 实施例2:(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0423] 实施例3:(1R,5S,6R)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺;

[0424] 实施例4:(1R,5S,6S)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺;

[0425] 实施例6:(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0426] 实施例7:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0427] 实施例8:(3aR,5R,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0428] 实施例9:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0429] 实施例11:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0430] 实施例12:(3aR,5S,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0431] 实施例13:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0432] 实施例14:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0433] 实施例15:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

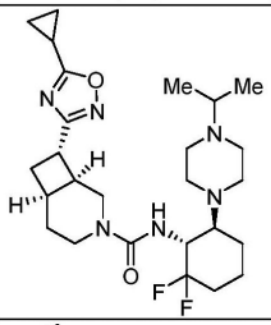
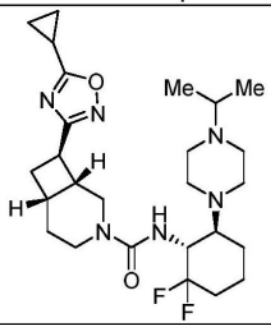
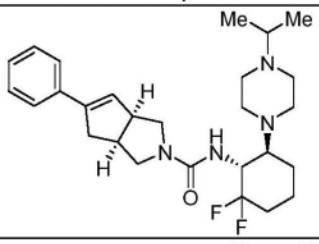
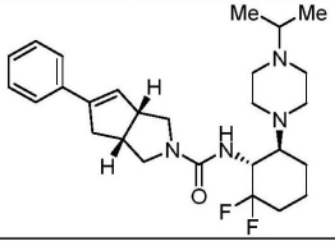
[0434] 实施例16:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0435] 实施例17:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺。

[0436] 实施例5和实施例10的化合物分别是包含不同的2种非对映异构体的非对映混合物。它们也可通过不对称合成或手性色谱法分离。即,可以说实质上分别合成了该2种非对映异构体。

[0437] [表7]

[0438]

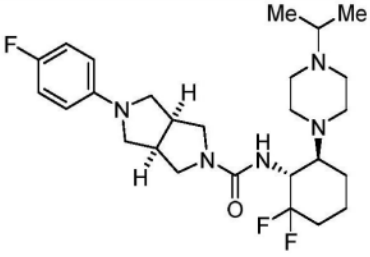
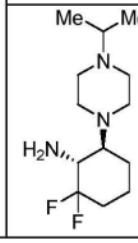
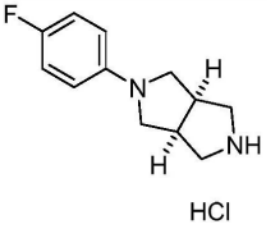
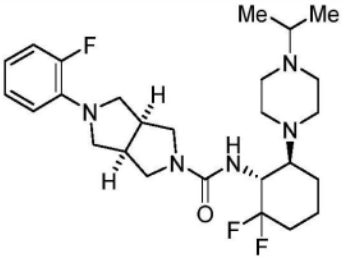
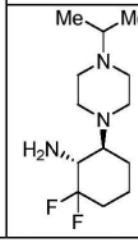
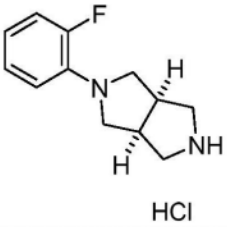
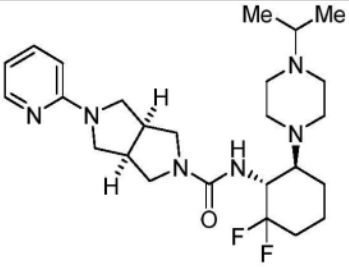
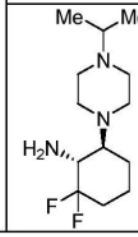
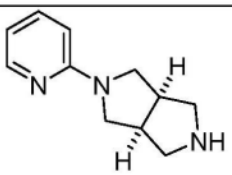
实施例	非对映异构体的化学结构	化学名称
5-A		(1S,6R,8S)-8-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺
5-B		(1R,6S,8R)-8-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酰胺
10-A		(3aS,6aR)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺
10-B		(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-苯基-3,3a,4,6a-四氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺

[0439] 实施例18～34：

[0440] 作为与实施例1中记载的原料A和原料B对应的化合物，使用下述表中记载的文献已知品或参考例的化合物，按照与实施例1相同的方法，制造了下述表中所示的实施例18～34的化合物。

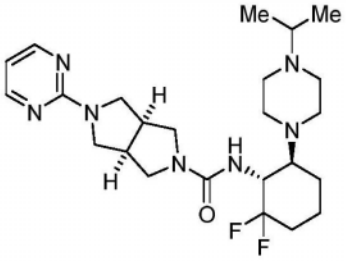
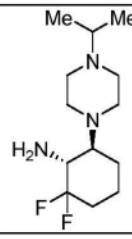
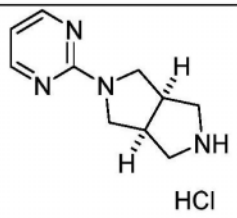
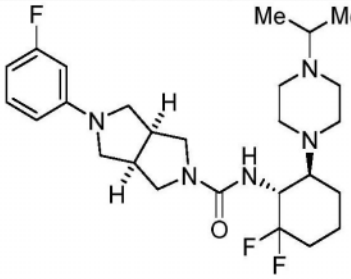
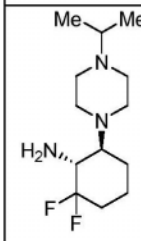
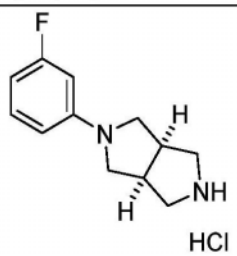
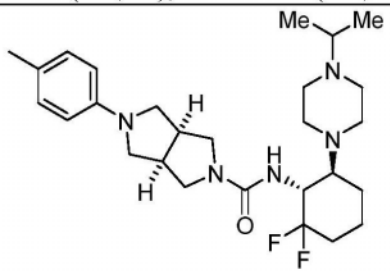
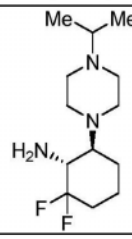
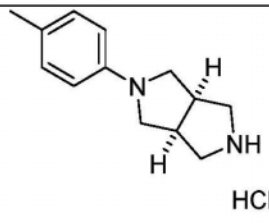
[0441] [表8]

[0442]

实施例	结构式	原料 A	原料 B
	光谱数据		
18		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=18.9 Hz), 1.44-1.23 (2H, m), 1.76-1.64 (1H, m), 1.81-1.78 (1H, m), 1.94-1.91 (1H, m), 2.17-2.15 (1H, m), 2.55-2.37 (8H, m), 2.75-2.73 (2H, m), 3.11-3.06 (2H, m), 3.23-3.19 (2H, m), 3.44-3.36 (2H, m), 3.54-3.49 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.46-6.45 (2H, m), 6.97-6.90 (2H, m).		
19		文献已知品 	参考例 17 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=58.5 Hz), 1.50-1.19 (2H, m), 1.86-1.59 (2H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 2.25-2.08 (1H, m), 2.55-2.27 (8H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 3.13-2.89 (2H, m), 3.39-3.25 (3H, m), 3.51-3.39 (1H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 4.20-4.01 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=23.8 Hz), 6.79-6.57 (2H, m), 7.05-6.84 (2H, m).		
20		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=39.0 Hz), 1.47-1.20 (2H, m), 1.86-1.65 (2H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 2.54-2.26 (8H, m), 2.81-2.65 (2H, m), 3.16-3.00 (2H, m), 3.48-3.32 (4H, m), 3.80-3.68 (4H, m), 4.19-4.03 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=18.3 Hz), 6.37-6.29 (1H, m), 6.61-6.51 (1H, m), 7.48-7.39 (1H, m), 8.18-8.11 (1H, m).		

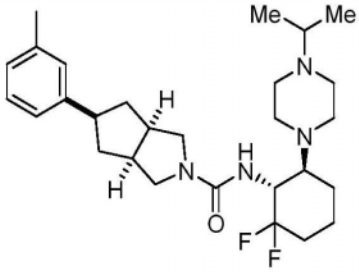
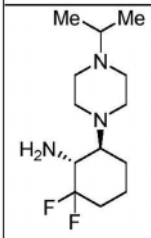
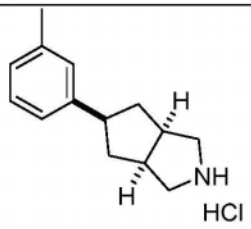
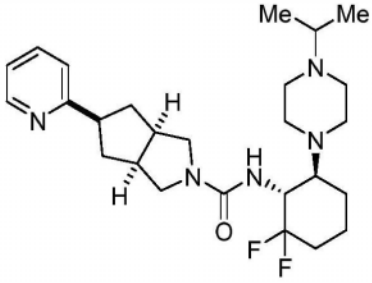
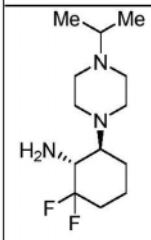
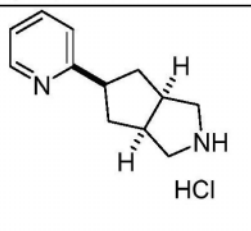
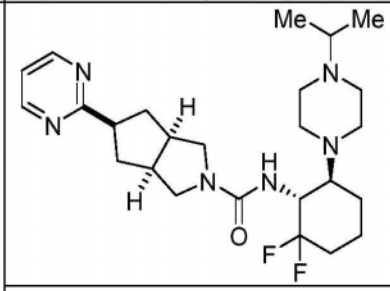
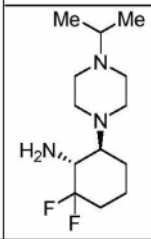
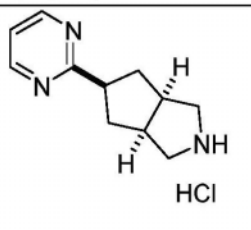
[0443] [表9]

[0444]

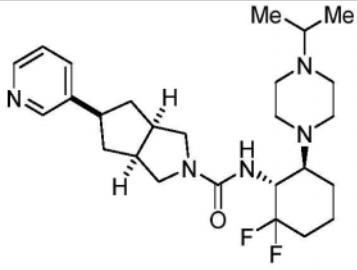
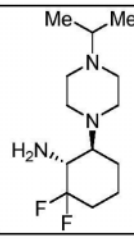
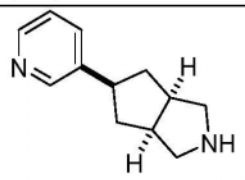
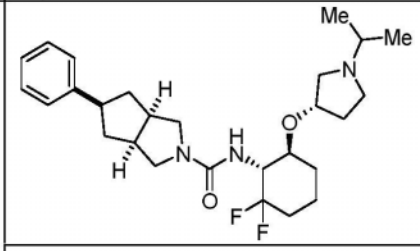
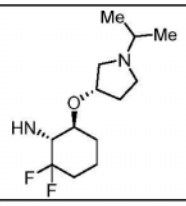
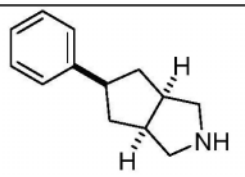
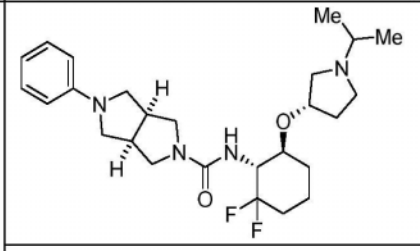
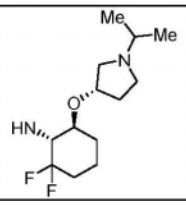
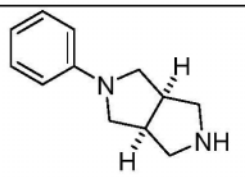
21		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=33.5 Hz), 1.48-1.20 (2H, m), 1.86-1.68 (2H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.57-2.30 (8H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 3.46-3.32 (2H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.82-3.69 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 4.20-4.03 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=21.3 Hz), 6.50 (1H, t, J=20.7 Hz), 8.31 (2H, d, J=14.6 Hz).		
22		文献已知品 	参考例 18 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=20.1 Hz), 1.47-1.21 (2H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.55-2.32 (8H, m), 2.78-2.68 (2H, m), 3.14-3.01 (2H, m), 3.27-3.19 (2H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.46-3.41 (1H, m), 3.59-3.53 (2H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 4.19-4.04 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=18.9 Hz), 6.24-6.18 (1H, m), 6.32-6.26 (1H, m), 6.42-6.34 (1H, m), 7.18-7.10 (1H, m).		
23		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=21.3 Hz), 1.47-1.24 (2H, m), 1.86-1.62 (2H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.53-2.33 (8H, m), 2.78-2.68 (2H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 3.27-3.19 (2H, m), 3.39-3.30 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.58-3.50 (2H, m), 3.77-3.69 (2H, m), 4.19-4.04 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=17.7 Hz), 6.47 (2H, d, J=40.2 Hz), 7.03 (2H, d, J=23.8 Hz).		

[0445] [表10]

[0446]

24		文献已知品 	参考例 19 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J=24.4 Hz), 1.42-1.16 (2H, m), 1.57-1.46 (2H, m), 1.79-1.57 (2H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.53-2.16 (13H, m), 2.78-2.64 (4H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 3.36-3.27 (2H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 4.14-4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d, J=18.9 Hz), 7.01-6.91 (3H, m), 7.14-7.07 (1H, m).		
25		文献已知品 	参考例 20 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-0.81 (6H, m), 1.48-1.23 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.90-1.64 (4H, m), 2.03-1.88 (1H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.69-2.29 (9H, m), 2.92-2.74 (4H, m), 3.49-3.27 (3H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 4.22-4.03 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=22.5 Hz), 7.14-7.06 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 8.56-8.47 (1H, m).		
26		文献已知品 	参考例 21 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-0.93 (6H, m), 1.48-1.23 (2H, m), 1.87-1.48 (3H, m), 2.00-1.87 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 2.34-2.23 (2H, m), 2.93-2.34 (8H, m), 3.07-2.93 (2H, m), 3.35-3.22 (2H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 3.74-3.58 (3H, m), 4.20-4.06 (1H, m), 4.33-4.24 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 8.68-8.63 (2H, m).		

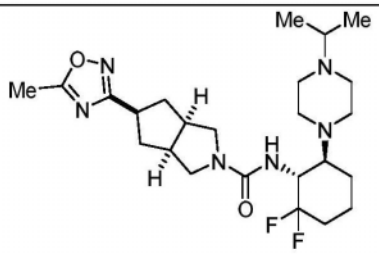
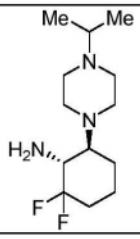
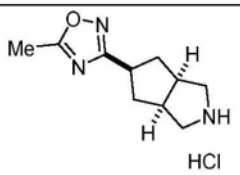
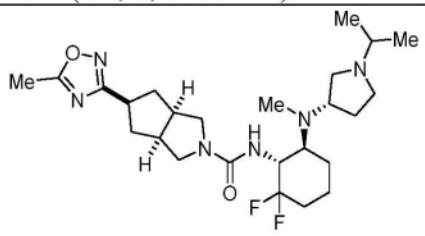
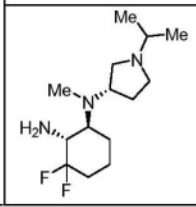
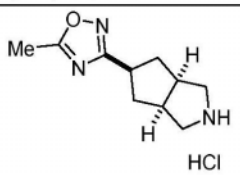
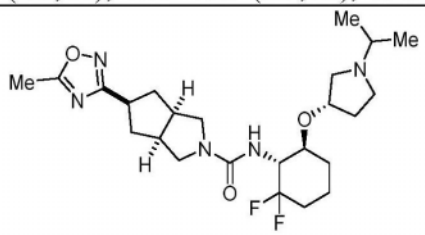
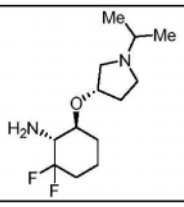
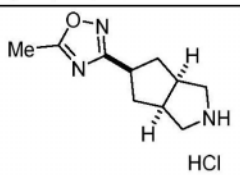
[0447] [表11]

27		文献已知品 	参考例 22 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-0.88 (6H, m), 1.48-1.21 (2H, m), 1.88-1.51 (5H, m), 1.99-1.88 (1H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 2.68-2.32 (9H, m), 2.92-2.71 (4H, m), 3.24-3.09 (1H, m), 3.46-3.35 (2H, m), 3.68-3.53 (2H, m), 4.22-4.05 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=23.2 Hz), 7.25-7.17 (1H, m), 7.59-7.48 (1H, m), 8.52-8.40 (2H, m).		
28		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.32-1.49 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.64-1.78 (3H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.28-2.38 (4H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.32 (1H, dd, J=9.8, 3.1 Hz), 3.39 (1H, dd, J=10.1, 3.4 Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 4.07-4.25 (2H, m), 4.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m).		
29		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.30-1.47 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.96-3.11 (3H, m), 3.13-3.26 (3H, m), 3.32 (1H, dd, J=9.8, 4.3 Hz), 3.42 (1H, dd, J=10.4, 4.3 Hz), 3.49-3.57 (2H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 4.05-4.22 (2H, m), 4.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.53 (2H, d, J=7.3 Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.6, 7.3 Hz), 7.20 (2H, dd, J=8.6, 7.6 Hz).		

[0448]

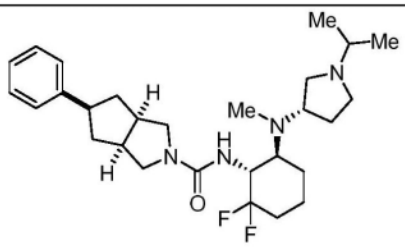
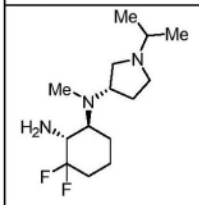
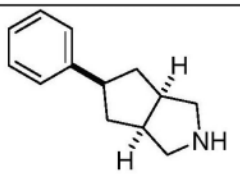
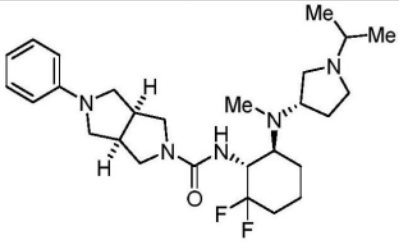
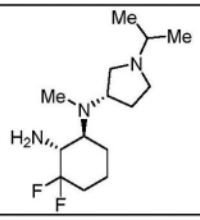
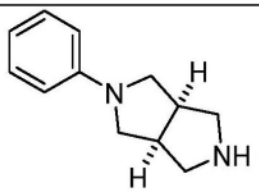
[0449] [表12]

[0450]

30		文献已知品 	参考例 23 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.20-1.44 (2H, m), 1.60-1.86 (4H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.26-2.58 (10H, m), 2.52 (3H, s), 2.66-2.85 (4H, m), 3.26-3.41 (3H, m), 3.55-3.64 (2H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.24 (1H, d, J=8.6 Hz).		
31		文献已知品 	参考例 23 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.10 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.21-1.46 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.86 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.09-2.23 (5H, m), 2.25-2.65 (6H, m), 2.68-2.98 (4H, m), 3.13-3.41 (4H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=8.5 Hz).		
32		文献已知品 	参考例 23 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.04 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.31-1.48 (2H, m), 1.63-1.84 (5H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.27-2.40 (4H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62-2.72 (1H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.27-3.40 (3H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.06-4.23 (2H, m), 4.28 (1H, d, J=9.2 Hz).		

[0451] [表13]

[0452]

33		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.10 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.21-1.46 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.86 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.09-2.23 (5H, m), 2.25-2.65 (6H, m), 2.70-2.90 (4H, m), 3.06-3.19 (1H, m), 3.23-3.40 (3H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.12-7.31 (5H, m).		
34		文献已知品 	文献已知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.14-1.46 (3H, m), 1.49-1.95 (4H, m), 2.05-2.32 (6H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.29-3.56 (4H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.53 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.9, 7.3 Hz), 7.16-7.23 (2H, m).		

[0453] 以下,记载实施例18～34的化合物名称。

[0454] 实施例18:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0455] 实施例19:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(2-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0456] 实施例20:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0457] 实施例21:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0458] 实施例22:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0459] 实施例23:(3aR,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(4-甲基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0460] 实施例24:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(3-甲基苯基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0461] 实施例25:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]

环己基}-5-(吡啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0462] 实施例26:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(嘧啶-2-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0463] 实施例27:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(吡啶-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0464] 实施例28:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0465] 实施例29:(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0466] 实施例30:(3aR,5R,6aS)-N-{(1R,6S)-2,2-二氟-6-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环己基}-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0467] 实施例31:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0468] 实施例32:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}环己基]-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

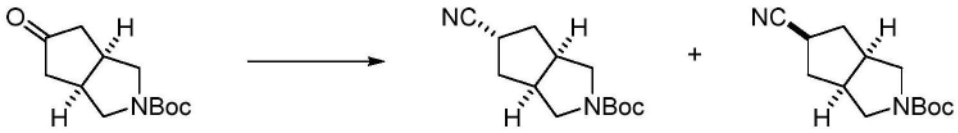
[0469] 实施例33:(3aR,5R,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺;

[0470] 实施例34:(3aR,6aS)-N-[(1R,6S)-2,2-二氟-6-{甲基[(3S)-1-(丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}环己基]-5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺。

[0471] 参考例1:

[0472] (3aR,5s,6aS)-5-氰基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(化合物2)和(3aR,5r,6aS)-5-氰基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(化合物3)

[0473] [化学式25]

[0474] 

1 2 3

[0475] 在0℃下向331mg化合物1的6.7mL 1,2-二甲氧基乙烷/0.67mL乙醇溶液中加入373mg对甲苯磺酰甲基异腈和396mg叔丁醇钾,在40℃下搅拌4小时。冷却至室温后,过滤反应液,将滤液减压浓缩后,所得到的残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了80mg标题化合物2和59.4mg标题化合物3。

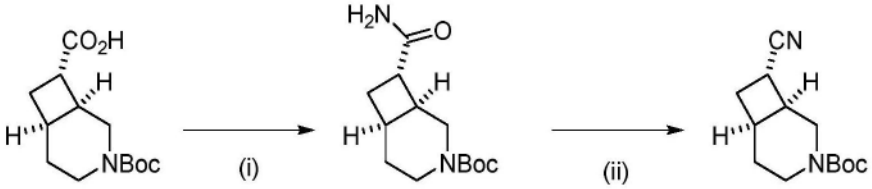
[0476] 化合物2:LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):237/0.89;

[0477] 化合物3:LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):237/0.88。

[0478] 参考例2:

[0479] (1S,6R,8S)-8-氰基-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0480] [化学式26]

[0481] 

4 5 6

[0482] 步骤(i):

[0483] 在0℃下向600mg化合物4的7.8mL氯仿溶液中加入352μL氯甲酸异丁酯和393μL三乙胺,搅拌2小时。之后,在0℃下向反应液中加入氨水,升温至室温,搅拌1小时后,向反应混合物中加入水,用氯仿提取。有机层用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,所得到的残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了372mg化合物5。

[0484] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):255/0.72。

[0485] 步骤(ii):

[0486] 在0℃下向364mg化合物5和0.63mL二异丙基乙胺的6mL氯仿溶液中加入0.27mL三氟甲磺酸酐,搅拌1小时。之后,向反应混合物中加入水,用氯仿提取。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,将所得到的残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了320mg标题化合物6。

[0487] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):237/0.93。

[0488] 参考例3:

[0489] (3aR,5r,6aS)-5-氰基-5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

[0490] [化学式27]

[0491] 

2 7

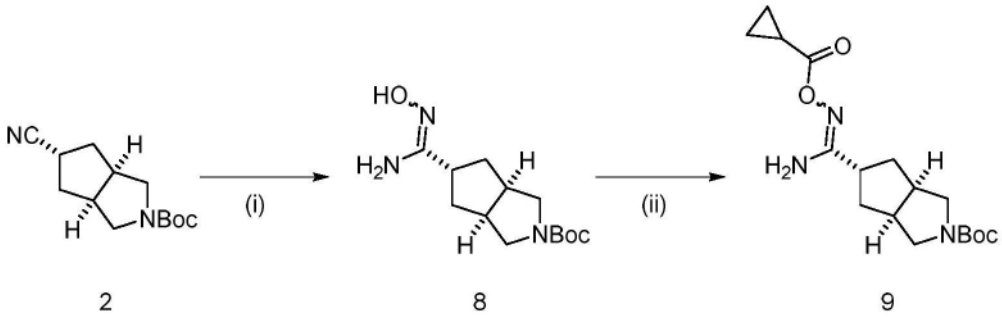
[0492] 在-78℃下向二异丙基氨基锂(1.09M正己烷溶液、16mL)的8mL THF溶液中缓慢滴加2.05g化合物2的8mL THF溶液,滴加后搅拌1.5小时。接下来,在-78℃下加入2.7mL碘甲烷的8mLTHF溶液,升温至0℃后搅拌2小时。向反应液中加入1M的硫酸氢钾水溶液,升温至室温,用己烷进行提取。用水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,将所得到的残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了0.8g标题化合物7。

[0493] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):251/0.93。

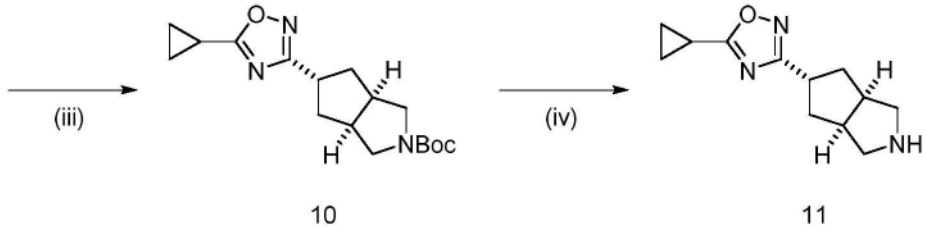
[0494] 参考例4:

[0495] (3aR,5s,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)八氢环戊并[c]吡咯

[0496] [化学式28]



[0497]



[0498] 步骤(i)：

[0499] 向7.3g化合物2的62mL乙醇溶液中加入20mL 50％的羟胺水溶液，在70℃下搅拌11小时。冷却至室温后，向反应混合物中加入120mL水，用甲苯提取。将有机层用无水硫酸钠干燥，进行减压浓缩，得到了4.6g化合物8。

[0500] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):270/0.52。

[0501] 步骤(ii)：

[0502] 冰浴下，向1.47g化合物8、0.493g环丙烷甲酸、2.28gHATU和11mL THF的混合物中缓慢滴加3.80mL三乙胺，在室温下搅拌12小时。向反应混合液中加入11mL乙酸乙酯，用11mL水、11mL饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后，将所得到的残余物用硅胶柱色谱(洗脱液:已烷/乙酸乙酯)纯化，得到了3.71g化合物9。

[0503] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):338/0.82。

[0504] 步骤(iii)：

[0505] 将400mg化合物9、177μLDBU、2.2mL甲苯和0.741mL乙腈的混合物在加热回流下搅拌1小时。冷却至室温后用水洗涤后，将有机层减压浓缩，所得到的残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:已烷/乙酸乙酯)纯化，得到了106mg化合物10。

[0506] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):320/1.04。

[0507] 步骤(iv)：

[0508] 向880mg化合物10的2.8mL甲苯溶液中加入1.6mL三氟乙酸，搅拌一夜。之后，将反应液减压浓缩，加入2.76mL甲苯/0.9mL乙腈和2.92g碳酸钠，搅拌1小时。过滤反应液，将滤液减压浓缩，得到了690mg标题化合物11。

[0509] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):220/0.39。

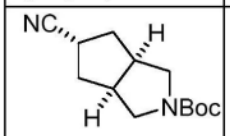
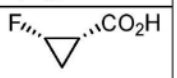
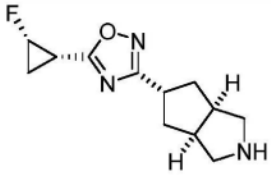
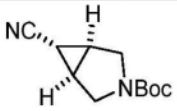
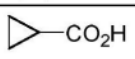
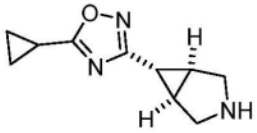
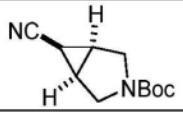
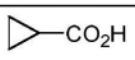
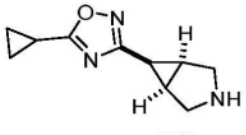
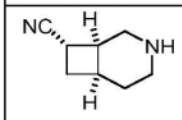
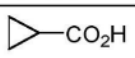
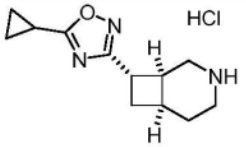
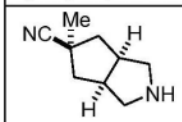
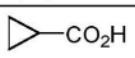
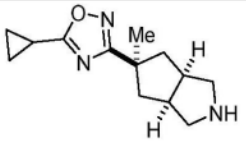
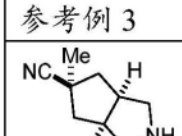
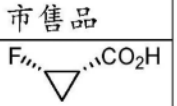
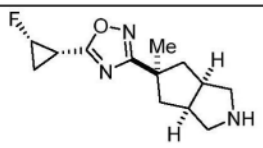
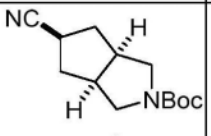
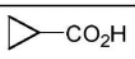
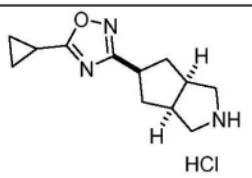
[0510] 参考例5～11：

[0511] 使用下述表中记载的羧酸B代替参考例4中的步骤(ii)的环丙烷甲酸，依据上述参考例4记载的方法合成下述表所示的参考例5，另外，使用各自对应的原料A和羧酸B代替参考例4中的步骤(i)的原料(化合物2)和步骤(ii)的环丙烷甲酸，依据上述参考例4记载的方

法,合成了下述表所示的参考例6～11的化合物。

[0512] [表14]

[0513]

参考例	原料 A	羧酸 B	化学结构式	仪器分析数据
5	参考例 1  2	市售品 		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 238/0.39
6	文献已知品 	市售品 	 HCl	LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 192/0.45
7	文献已知品 	市售品 	 HCl	LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 192/0.34
8	参考例 2  6	市售品 		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 220/0.49
9	参考例 3  7	市售品 		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 234/0.56
10	参考例 3  7	市售品 		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 252/0.54
11	参考例 1  3	市售品 	 HCl	LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 220/0.48

[0514] 以下,记载参考例5～11的化合物名称。

[0515] 参考例5:(3aR,5s,6aS)-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-㗁二唑-3-基}八氢环戊并[c]吡咯;

[0516] 参考例6:(1R,5S,6r)-6-(5-环丙基-1,2,4-㗁二唑-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷一盐酸盐;

[0517] 参考例7:(1R,5S,6s)-6-(5-环丙基-1,2,4-㗁二唑-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷一盐酸盐;

[0518] 参考例8:(1S,6R,8S)-8-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-3-氮杂双环[4.2.0]辛烷一盐酸盐;

[0519] 参考例9:(3aR,5r,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)-5-甲基八氢环戊并[c]吡咯;

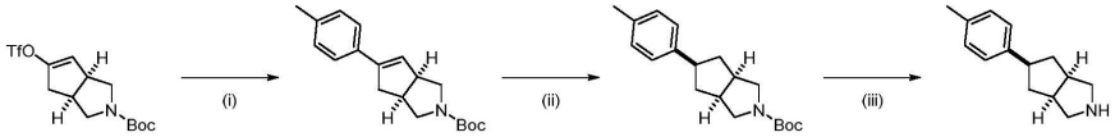
[0520] 参考例10:(3aR,5r,6aS)-5-{5-[(1S,2S)-2-氟环丙基]-1,2,4-𫫇二唑-3-基}-5-甲基八氢环戊并[c]吡咯;

[0521] 参考例11:(3aR,5r,6aS)-5-(5-环丙基-1,2,4-𫫇二唑-3-基)八氢环戊并[c]吡咯。

[0522] 参考例12:

[0523] (3aR,5r,6aS)-5-(4-甲基苯基)八氢环戊并[c]吡咯

[0524] [化学式29]

[0525] 

12 13 14 15

[0526] 步骤(i):

[0527] 室温下,向326mg化合物12的3.2mL 1,2-二甲氧基乙烷溶液中加入149mg 4-甲基苯基硼酸和0.456ml 2M的碳酸钾水溶液、211mg四三苯基膦钯,在80℃下搅拌11小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入10mL水,用乙酸乙酯提取。有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了139mg化合物13。

[0528] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):300/2.313(方法B)。

[0529] 步骤(ii):

[0530] 向139mg化合物13的3.9mL甲醇溶液中加入26.1mg氢氧化钯-活性碳,在室温下搅拌2小时。反应结束后,用Celite过滤反应液,将滤液浓缩,得到了98mg化合物14。

[0531] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):302/2.346(方法B)。

[0532] 步骤(iii):

[0533] 向98mg化合物14的0.33mL氯仿溶液中加入0.125mLTFA,在室温下搅拌1小时。反应结束后,加入3M氢氧化钠水溶液,用氯仿提取。将有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到了29.5mg标题化合物15。

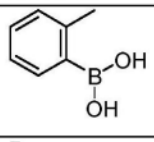
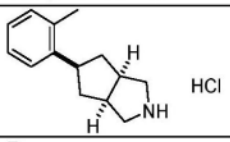
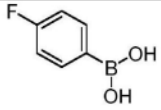
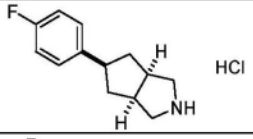
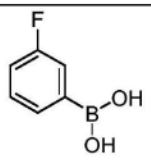
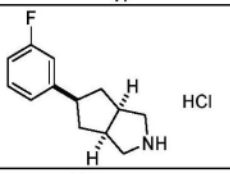
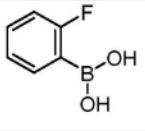
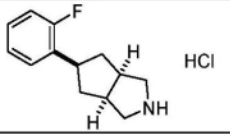
[0534] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):202/1.481(方法B)。

[0535] 参考例13~16:

[0536] 使用各自对应的原料C代替参考例12中的步骤(i)的4-甲基苯基硼酸,依据上述参考例12记载的方法,合成了下述表中所示的参考例13~16的化合物。

[0537] [表15]

[0538]

参考例	原料C	化学结构式	仪器分析数据
13			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 202/1.409 (方法 B)
14			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.423 (方法 B)
15			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.448 (方法 B)
16			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.454 (方法 B)

[0539] 参考例13:(3aR,5r,6aS)-5-(2-甲基苯基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐;

[0540] 参考例14:(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苯基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐;

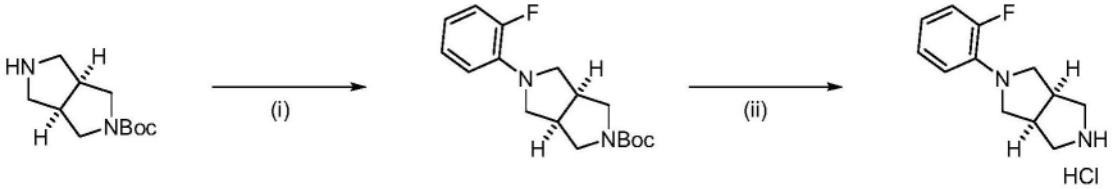
[0541] 参考例15:(3aR,5r,6aS)-5-(3-氟苯基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐;

[0542] 参考例16:(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苯基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐。

[0543] 参考例17:

[0544] (3aR,6aS)-2-(2-氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯一盐酸盐

[0545] [化学式30]

[0546] 

16 17 18

[0547] 步骤(i):

[0548] 室温下,向413mg化合物16的6.8mL甲苯溶液中加入309mg 1-溴-2-氟苯和424mg叔丁醇钠、129mg三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、42.2mg二叔丁基2-联苯膦,在90℃下搅拌30分钟。冷却至室温后,向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯提取。将有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了270mg化合物17。

[0549] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):307/2.15(方法B)。

[0550] 步骤(ii):

[0551] 向305mg化合物17的4ml氯仿溶液中加入1.2ml盐酸(4M环戊基甲基溶液),在室温下搅拌2.5小时。之后将反应溶液浓缩,得到了287mg标题化合物18。

[0552] LCMS:$[M+H]^+$/Rt(min):207/1.28(方法B)。

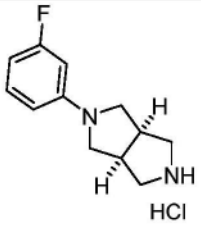
[0553] 参考例18:

[0554] (3aR,6aS)-2-(3-氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯一盐酸盐

[0555] 使用1-溴-3-氟苯代替参考例17中的步骤(i)的1-溴-2-氟苯,依据上述参考例17记载的方法,合成了下述表中所示的参考例18的化合物。

[0556] [表16]

[0557]

参考例	化学结构式	仪器分析数据
18		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 207/1.34 (方法 B)

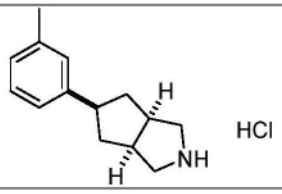
[0558] 参考例19:

[0559] (3aR,5r,6aS)-5-(3-甲基苯基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐

[0560] 使用3-甲基苯基硼酸代替参考例12中的步骤(i)的4-甲基苯基硼酸,依据上述参考例12记载的方法,合成了下述表中所示的参考例19的化合物。

[0561] [表17]

[0562]

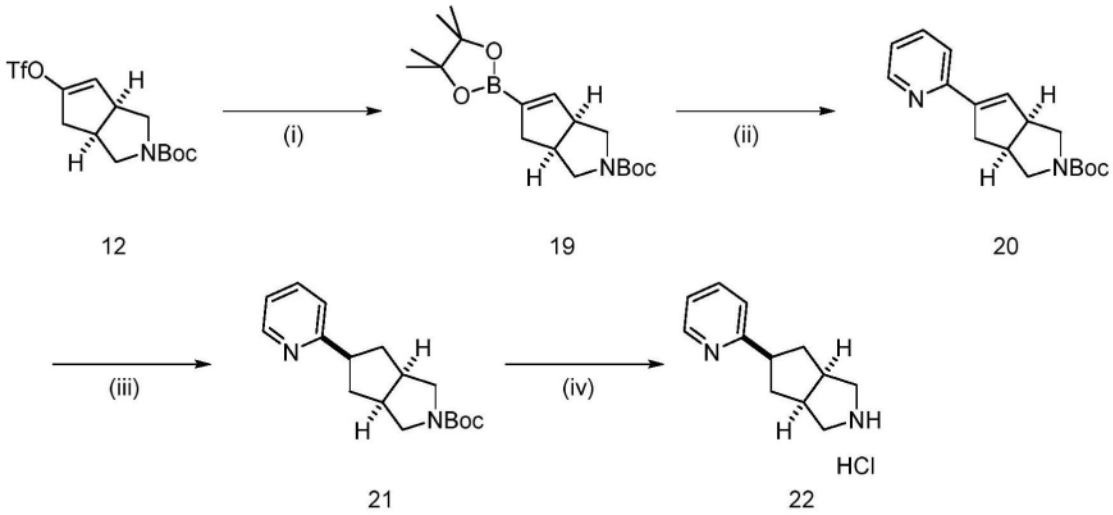
参考例	化学结构式	仪器分析数据
19		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 202/1.57 (方法B)

[0563] 参考例20:

[0564] (3aR,5r,6aS)-5-(吡啶-2-基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐

[0565] [化学式31]

[0566]



[0567] 步骤(i):

[0568] 室温下,向3.04g化合物12的28.4mL 1,4-二畔烷溶液中加入2.59g联硼酸频那醇酯和2.51g乙酸钾、278mg[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、189mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,在80℃下搅拌8小时。冷却至室温后,用Celite过滤反应混合物,用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到

了2.82g化合物19。

[0569] LCMS:[M+H]+/Rt(min):672/1.158。

[0570] 步骤(ii):

[0571] 室温下,向293mg化合物19的3.6mL 1,2-二甲氧基乙烷溶液中加入115mg 2-溴吡啶和0.728ml2M的碳酸钾水溶液、168mg四三苯基膦钯,在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物通过硅胶柱色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到了130mg化合物20。

[0572] LCMS:[M+H]+/Rt(min):287/1.46(方法B)。

[0573] 步骤(iii):

[0574] 使用化合物20,利用与参考例12的步骤(iii)相同的方法,得到了化合物21。

[0575] LCMS:[M+H]+/Rt(min):289/1.49(方法B)。

[0576] 步骤(iv):

[0577] 使用化合物21,利用与参考例17的步骤(ii)相同的方法,得到了标题化合物22。

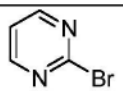
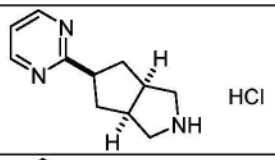
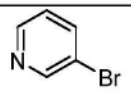
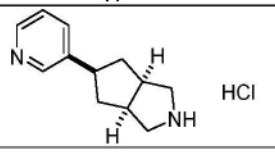
[0578] LCMS:[M+H]+/Rt(min):189/0.778(方法B)。

[0579] 参考例21和22:

[0580] 使用各自对应的原料D代替参考例19中的步骤(ii)的2-溴吡啶,依据上述参考例19记载的方法,合成了下述表中所示的参考例21和22的化合物。

[0581] [表18]

[0582]

参考例	原料D	化学结构式	仪器分析数据
21			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 190/0.495 (方法 B)
22			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 189/0.344 (方法 B)

[0583] 以下,记载参考例21和22的化合物名称。

[0584] 参考例21:(3aR,5r,6aS)-5-(嘧啶-2-基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐;

[0585] 参考例22:(3aR,5r,6aS)-5-(吡啶-3-基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐。

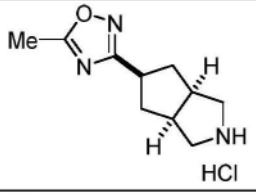
[0586] 参考例23:

[0587] (3aR,5r,6aS)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)八氢环戊并[c]吡咯一盐酸盐

[0588] 使用参考例1的化合物代替参考例4中的步骤(i)的原料(化合物2)、使用乙酰氯代替步骤(ii)的环丙烷甲酸和HATU,依据上述参考例4记载的方法,合成了下述表中所示的参考例23的化合物。

[0589] [表19]

[0590]

参考例	化学结构式	仪器分析数据
23		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 194/0.499

[0591] 试验例1:食欲素2型受体激动剂活性的测定

[0592] 使CHO细胞一过性表达人食欲素2型受体和脱辅基水母发光蛋白(apoaequorin),以通过配体刺激流入细胞内的钙量为指标评价激动性。一过性表达的细胞以2,000个细胞/孔接种于384孔板,培养16～22小时。将板恢复至室温后,加入腔肠素hcp(终浓度:1μM),在室温下静置2小时后,添加食欲素A(株式会社肽研究所,Lot.671009)或受试化合物,用FDSS7000(浜松Photonics公司制造)测定细胞的发光量。需要说明的是,食欲素A和受试化合物溶于DMSO(终浓度0.1%),用缓冲液(Hanks,20mM HEPES,0.1%BSA)稀释。另外,以食欲素A(100pM)处置时的发光值为100%,受试化合物的食欲素2型受体激动性以其相对值的形式算出。

[0593] 试验结果:

[0594] 对实施例中得到的化合物测定食欲素2型受体激动性,结果观察到本发明化合物对食欲素2型受体显示出激动作用。以食欲素A(100pM)处置时的发光值为100%的情况下,实施例中得到的化合物的10μM下的食欲素2型受体激动性的相对值见下表。

[0595] [表20]

[0596]

实施例	激动性(%)	实施例	激动性(%)
1	375	12	492
2	275	13	466
3	217	14	446
4	15	15	511
5	79	16	491
6	282	17	315
7	328		
8	423		
9	424		
10	450		
11	477		

[0597] 试验例2:食欲素2型受体激动剂活性的测定

[0598] 使CHO细胞一过性表达人食欲素2型受体和脱辅基水母发光蛋白(apoaequorin),以通过配体刺激流入细胞内的钙量为指标评价激动性。一过性表达的细胞以2,000个细胞/孔接种于384孔板,培养16～22小时。将板恢复至室温后,加入腔肠素hcp(终浓度:1μM),在室温下静置2小时后,添加食欲素A(株式会社肽研究所,Lot.711101)或受试化合物,用FDSS7000(浜松Photonics公司制造)测定细胞的发光量。需要说明的是,食欲素A和受试化合物溶于DMSO(终浓度0.1%),用缓冲液(Hanks,20mM HEPES,0.1%BSA)稀释。另外,以食欲

素A(100pM)处置时的发光值为100％,受试化合物的食欲素2型受体激动性以其相对值的形式算出。

[0599] 试验结果:

[0600] 对实施例中得到的化合物测定食欲素2型受体激动性,结果观察到本发明化合物对食欲素2型受体显示出激动作用。以食欲素A(100pM)处置时的发光值为100％的情况下,实施例中得到的化合物的10μM下的食欲素2型受体激动性的相对值见下表。

[0601] [表21]

[0602]

实施例	激动性(%)	实施例	激动性(%)
18	374	27	348
19	390	28	400
20	345	29	393
21	368	30	374
22	399	31	252
23	404	32	345
24	414	33	343
25	396	34	341
26	345		

[0603] 产业实用性

[0604] 本发明的化合物对食欲素2型受体表现出强的激动活性,作为发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠过度、睡眠呼吸中止综合征、伴随发作性睡病样症状的发作性睡病综合征、帕金森病所伴随的睡眠过度、路易小体痴呆所伴随的睡眠过度等疾病的治疗药或预防药有用。