



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201734009 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：105134202

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/23

歐洲專利局

15382524.5

(71)申請人：艾斯提夫博士實驗股份有限公司 (西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

(ES)

西班牙

(72)發明人：維吉里 布爾納多 瑪麗亞 VIRGILI-BERNADO, MARINA (ES)；艾莉格特 摩

立納 卡羅斯 ALEGRET-MOLINA, CARLOS (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 216 頁

(54)名稱

具有抗疼痛活性的經取代的咪啉衍生物

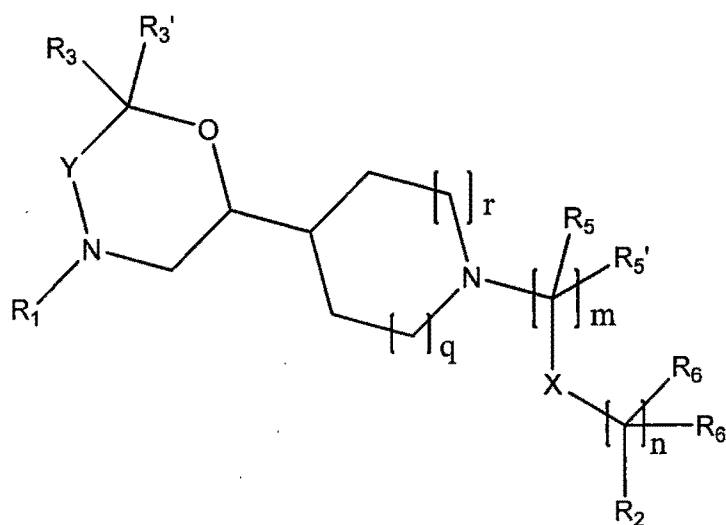
SUBSTITUTED MORPHOLINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AGAINST PAIN

(57)摘要

本發明涉及具有針對西格瑪(σ)受體的藥理學活性的經取代的咪啉衍生物，涉及此類化合物的製備方法，涉及包含它們的藥物組成物，並且涉及它們在治療中的用途，特別是用於治療疼痛。

The present invention relates to substituted morpholine derivatives having pharmacological activity towards the sigma (σ) receptor, to processes of preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use in therapy, in particular for the treatment of pain.

特徵化學式：



(I)

201734009

發明摘要

※ 申請案號：105134202

※ 申請日：105/10/21

※IPC 分類：
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

具有抗疼痛活性的經取代的咪啉衍生物/**SUBSTITUTED MORPHOLINE
DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AGAINST PAIN**

【中文】

本發明涉及具有針對西格瑪 (σ) 受體的藥理學活性的經取代的咪啉衍生物，涉及此類化合物的製備方法，涉及包含它們的藥物組成物，並且涉及它們在治療中的用途，特別是用於治療疼痛。

【英文】

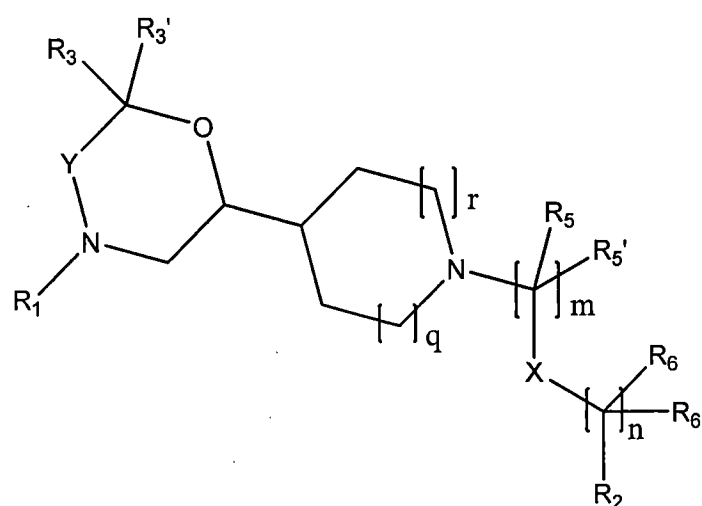
The present invention relates to substituted morpholine derivatives having pharmacological activity towards the sigma (σ) receptor, to processes of preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use in therapy, in particular for the treatment of pain.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有式時，請揭示最能顯示發明特徵的式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具有抗疼痛活性的經取代的咪啉衍生物 /SUBSTITUTED
MORPHOLINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AGAINST
PAIN

【發明領域】

【0001】 本發明涉及對西格瑪 (σ) 受體 (尤其是西格瑪-1 (σ_1) 受體) 具有親和力的新的經取代的咪啉衍生物，連同其製備方法，涉及包括它們的組成物，並且涉及它們作為藥物之用途。

【發明背景】

【0002】 近年來，藉由對與靶標疾病相關的蛋白質和其他生物分子的結構的更好的理解已經大大地有助於尋找新的治療劑。該等蛋白質的一個重要類別係西格瑪 (σ) 受體，即中樞神經系統 (CNS) 的細胞表面受體，其可能與類鴉片物質的焦慮、致幻和心臟興奮作用相關。藉由對 σ 受體的生物學和功能的研究，已經證明 σ 受體配位基可用於治療精神病和運動障礙，例如緊張不全和遲發性運動障礙，以及與杭丁頓舞蹈症或妥瑞氏症相關的運動障礙，以及帕金森氏病 (沃克 (Walker, JM) 等人，藥理學評論 (Pharmacological Reviews), 1990, 42, 355)。已經報導，已知的 σ 受體配位基林卡唑 (rimcazole) 在臨床上顯示了在精神病治療中的作用 (斯奈德 (Snyder, S.H.), Largent, B.L., 神經精神

病學雜誌 (J. Neuropsychiatry) 1989, 1, 7)。σ 結合位點對某些鴉片類苯基嗎啡類藥物例如(+)-SKF-10047、(+)-環佐辛和(+)-鎮痛新的右旋異構物具有優先親和力，並且對於一些發作性睡眠劑例如氟哌啶醇也具有優先親和力。

【0003】 如本申請中使用的“σ 受體”係眾所周知的，並且使用以下引用定義：這個結合位點代表不同於類鴉片物質、NMDA、多巴胺能和其他已知的神經遞質或激素受體家族的典型蛋白質(龍西斯瓦萊(G. Ronsisvalle)等人，純粹與應用化學(Pure Appl. Chem.) 73, 1499-1509 (2001))。

【0004】 σ 受體具有至少兩種亞型，其可以藉由該等藥理活性藥物的立體選擇性異構物來區分。(+)SKF-10047對西格瑪-1(σ₁)位點具有納莫耳親和力，並且對西格瑪-2(σ₂)位點具有微莫耳親和力。氟哌啶醇對兩種亞型具有相似的親和力。

【0005】 σ₁受體係在許多成年哺乳動物組織(例如中樞神經系統、卵巢、睪丸、胎盤、腎上腺、脾、肝、腎、胃腸道)連同在其最早期的胚胎發育中表現的非鴉片類型受體，並且顯然涉及大量生理功能。已經描述了其對各種藥物的高親和力，例如(+)-SKF-10047、(+)-鎮痛新、氟哌啶醇和林卡唑(rimcazole)等，它們係已知的具有鎮痛、抗焦慮、抗抑鬱、抗遺忘、抗精神病和神經保護活性的配位基。鑒於其在與鎮痛、焦慮、成癮、健忘、抑鬱、精神分裂症、緊張、神經保護和精神病相關的過程中的可能的生理學作用，σ₁受體在藥理學中具有重大意義[Kaiser等人(1991)神經傳遞(Neurotransmissions)7(1): 1-5]，[沃克(Walker，

J.M.) 等人，藥理學評論 (Pharmacological Reviews)，1990, 42, 355] 和 [鮑恩 (Bowen W.D.) (2000) Helvetiae藥學學報 (Pharmaceutica Acta Helvetiae) 74: 211-218]。

【0006】 σ_2 受體也在許多成年哺乳動物組織（例如神經系統、免疫系統、內分泌系統、肝、腎）中表現。 σ_2 受體可以是在調節細胞增殖或細胞發育中起重要作用的新的細胞凋亡途徑中的組分。這個途徑似乎由連接到細胞內膜、位於儲存鈣的細胞器例如內質網和線粒體中的 σ_2 受體組成，該等 σ_2 受體也具有從該等細胞器釋放鈣的能力。鈣信號可以用於正常細胞的信號傳導途徑和/或誘導細胞凋亡。

【0007】 σ_2 受體的激動劑誘導細胞形態的改變、幾種類型的細胞系中的細胞凋亡，並且調節p-糖蛋白mRNA的表現，使得它們可能作為抗腫瘤劑用於治療癌症。事實上，已觀察到 σ_2 受體激動劑誘導對損害DNA的常見抗腫瘤劑具有抗性的乳腺腫瘤細胞系中的細胞凋亡。另外， σ_2 受體的激動劑在激動劑不是細胞毒性的濃度下增強該等抗腫瘤劑的細胞毒性作用。因此， σ_2 受體的激動劑可以作為抗腫瘤劑、以誘導細胞凋亡的劑量或以亞毒性劑量與其他抗腫瘤劑聯合使用，以回復藥物抗性，從而允許使用較低劑量的抗腫瘤劑，並顯著降低其不良反應。

【0008】 σ_2 受體的拮抗劑可以預防由典型的神經抑制劑引起的不可逆的運動副作用。事實上，已經發現 σ_2 受體拮抗劑可用作改善由於使用典型的抗精神病藥物例如氟哌醇對精神病進行長期治療而在患者中出現的延遲運動障礙的削弱作用的藥劑。 σ_2 受

體似乎還在阻斷該等受體可能是有用的某些退行性失調中起作用。

【0009】 內源性 σ 配位基係未知的，雖然孕酮已被認為係其中之一。可能的 σ 位點介導的藥物作用包括調節穀胺酸受體功能、神經遞質反應、神經保護、行為和認知（奎利恩（Quirion, R）等人，藥理科學趨勢（Trends Pharmacol.Sci.），1992, 13: 85-86）。大多數研究已經暗示 σ 結合位點（受體）係信號轉導級聯的質膜元件。報導為選擇性 σ 配位基的藥物已被評價為抗精神病藥（漢娜（Hanner, M）等人，美國國家科學院院刊（Proc. Natl. Acad. Sci.），1996, 93: 8072-8077）。存在於CNS、免疫和內分泌系統中的 σ 受體已經提示其可以充當三個系統之間的連接的可能性。

【0010】 考慮到 σ 受體的激動劑或拮抗劑的潛在治療應用，已經進行了大量的努力來發現選擇性配位基。因此，先前技術揭露了不同的 σ 受體配位基。

【0011】 例如，國際專利申請案WO 2007/098961描述了具有針對 σ 受體的藥理活性的4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩衍生物。

【0012】 螺環[苯并哌喃]或螺環[苯并呋喃]衍生物也揭露於EP 1847542中，和具有針對 σ 受體的藥理活性的吡啶衍生物一樣（EP 1634873）。

【0013】 WO 2009/071657揭露了一些三環三唑化合物，儘管在結構上不同於具有針對 σ 受體的活性的本發明的化合物。

【0014】 然而，仍然需要找到具有針對 σ 受體的藥理活性的

化合物，該化合物係有效的和具有選擇性的和/或具有良好的“可藥性（drugability）”性質，即與給予、分佈、代謝和排泄相關的良好藥物性質。

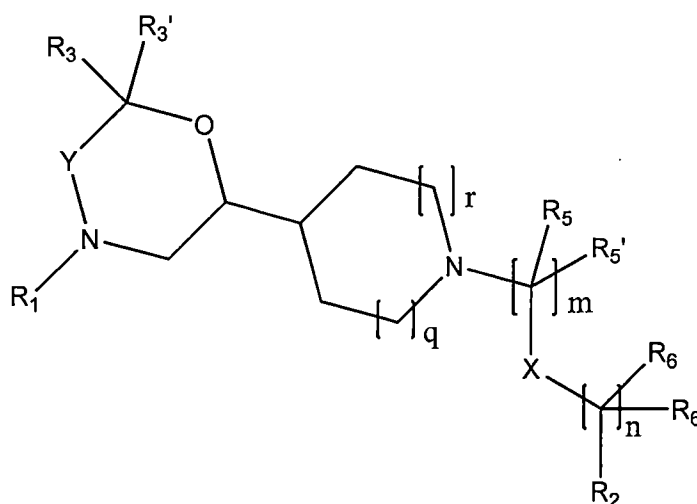
【0015】 令人驚訝的是，已經觀察到具有通式 (I) 之新的經取代的咪啉衍生物顯示對 σ_1 受體的從良好到優異的選擇性親和力。因此，該等化合物特別適合作為用於預防和/或治療與 σ 受體相關的失調或疾病的藥物中的藥理學活性劑。

【發明概述】

【0016】 本發明揭露了對 σ 受體具有高親和力並在生理介質中具有高溶解度的新穎化合物，其可用於治療 σ 相關的失調或疾病。

【0017】 由於本發明旨在提供作為 σ_1 受體配位基的化合物或化學相關系列化合物，如果化合物具有以 K_i 表示的結合（較佳的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ ），它係非常較佳的實施方式。

【0018】 本發明在主要方面涉及具有通式 (I) 之化合物，



(I)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 X 、 Y 、 m 、 n 、 q 和 r 係如下面在詳細說明中所定義的。

【0019】 本發明的另外目的涉及製備具有通式 (I) 之化合物之方法。

【0020】 本發明的另外目的涉及用於製備具有通式 (I) 之化合物的中間體化合物之用途。

【0021】 包含具有式 (I) 之化合物的藥物組成物也是本發明之目的。

【0022】 最後，本發明之目的是化合物作為藥物並且尤其是用於治療疼痛和疼痛相關的病症之用途。

【發明詳細說明】

【0023】 本發明揭露了對 σ 受體具有高親和力並在生理介質中具有高溶解度的新穎化合物，其可用於治療 σ 相關的失調或疾病。

【0024】 由於本發明旨在提供作為 σ_1 受體配位基的化合物或化學相關系列化合物，如果化合物具有以 K_i 表示的結合（較佳的是 < 1000 nM，更較佳的是 < 500 nM，甚至更較佳的是 < 100 nM），它係非常較佳的實施方式。

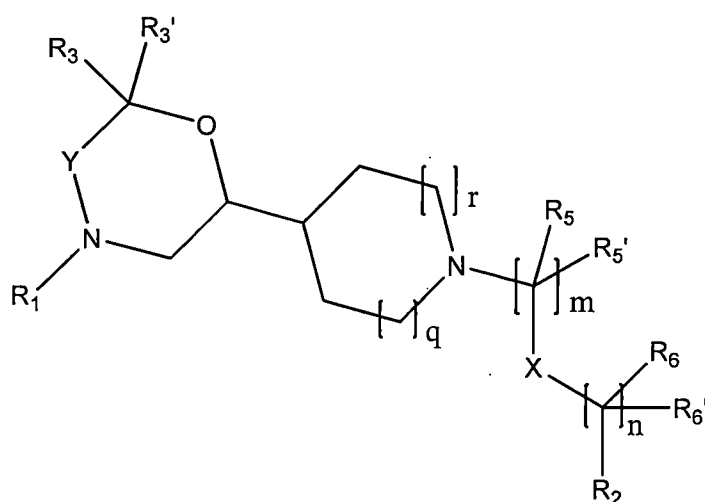
【0025】 有利地，根據本發明的化合物將另外顯示一個或多個以下功能： σ_1 受體拮抗作用。然而，必須注意的是，功能“拮

抗作用”和“激動作用”也在其作用方面被細分為亞功能，如部分激動或反向激動。因此，化合物的功能應當被認為在相對廣泛的頻寬內。

【0026】拮抗劑阻斷或抑制激動劑介導的反應。已知的亞功能是中性拮抗劑或反向激動劑。

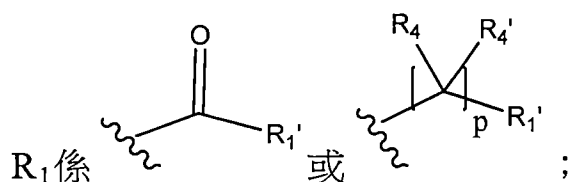
【0027】激動劑使受體的活性增加超過其基礎水平。已知的亞功能是完全激動劑或部分激動劑。

【0028】本發明在主要方面涉及具有通式 (I) 之化合物，
在具體的方面，本發明涉及具有通式 (I) 之化合物：



(I)

其中



m係1、2、3、4或5；

n係0、1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_{x'})-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_{x'}選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R₃和R_{3'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經

取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地，R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R₄和R_{4'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₉和-C(O)OR₉；

其中R₉選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₉烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₉烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₉炔基；

R₅和R_{5'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、-CHOR₈和-C(O)OR₈；

其中R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地R₅和R_{5'}與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

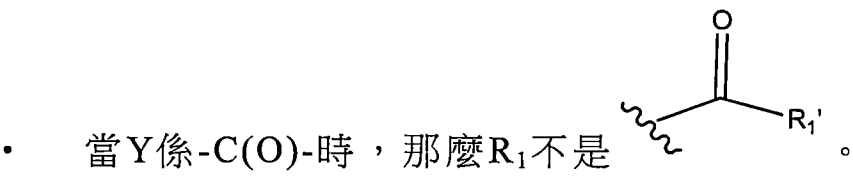
R₆和R_{6'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₁₀和-C(O)OR₁₀；

其中R₁₀選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

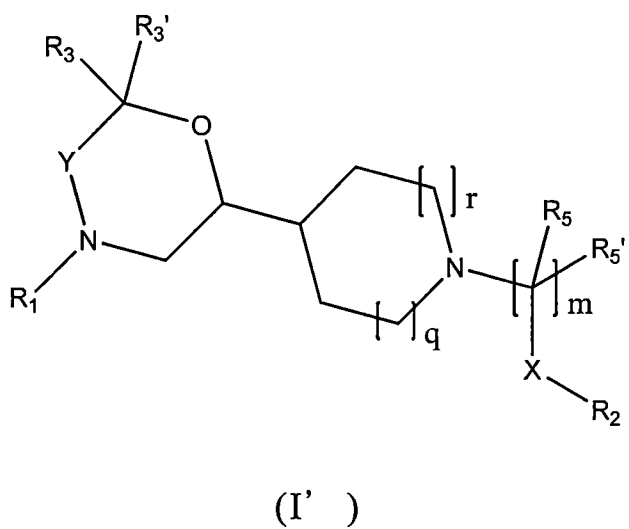
根據本發明的該等化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0029】 在另一個實施方式中，根據本發明的該等化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽的形式。

【0030】 在進一步的實施方式中，以下附帶條件適用：



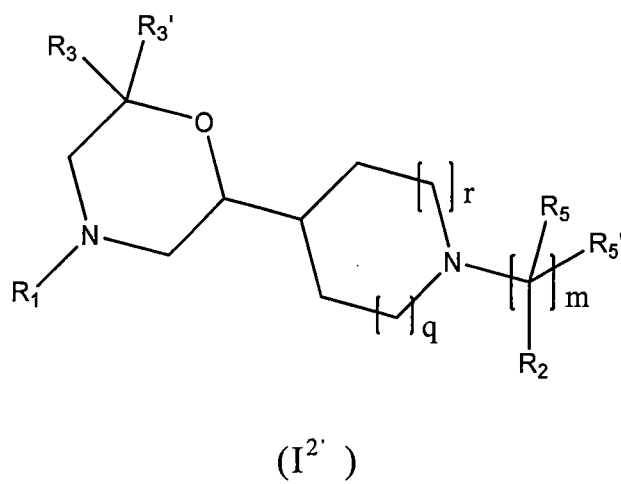
【0031】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I') 之化合物



其中，R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、X、Y、m、q和r係如在說

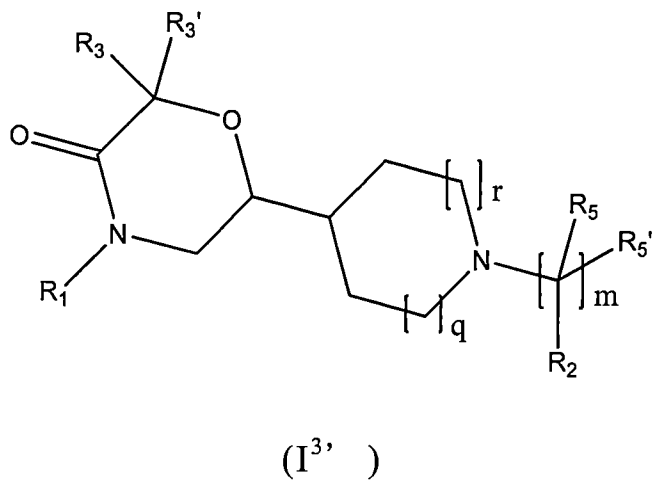
明書中所定義的。

【0032】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{2'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、X、m、q和r係如在說明書中所定義的。

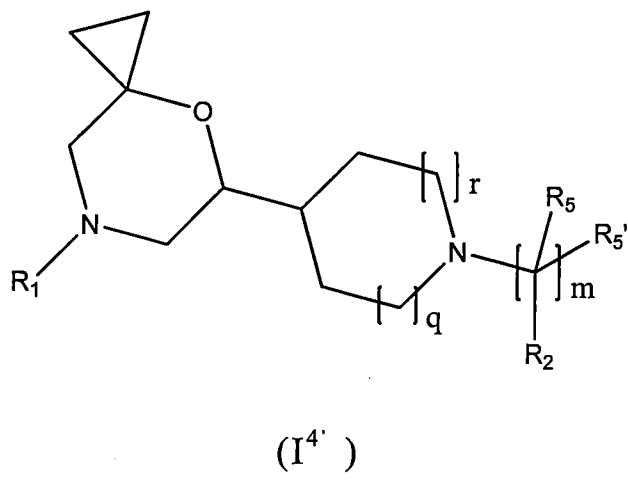
【0033】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{3'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

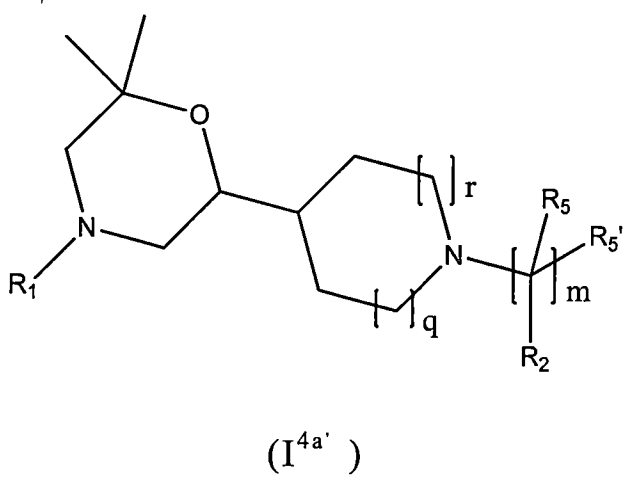
【0034】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係

具有通式 (I^{4'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0035】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{4a'}) 之化合物，



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0036】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{4b'}) 之化合物

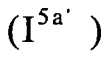
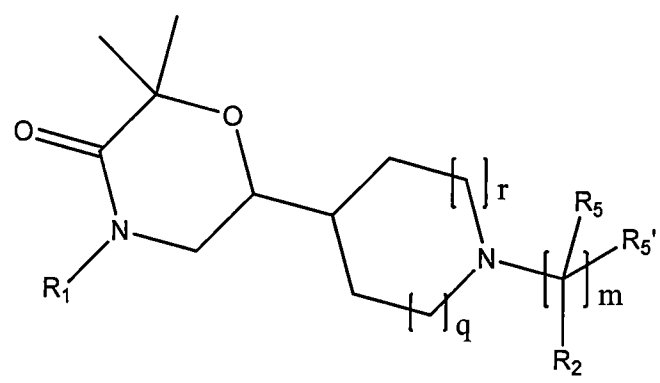
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 q 和 r 係如在說明書中所定義的。

其中 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 q 和 r 係如在說明書中所定義的。



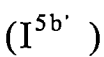
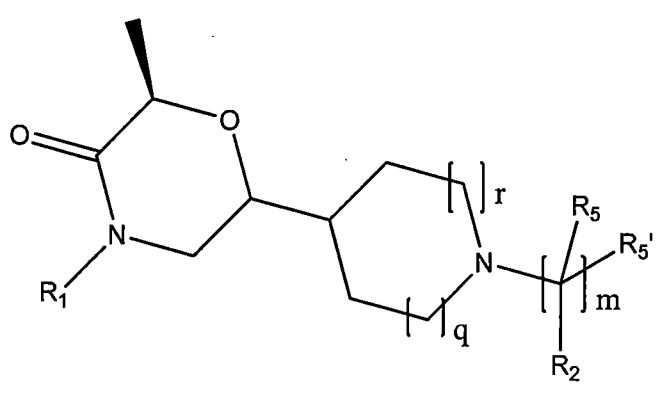
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0039】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5a'}) 之化合物



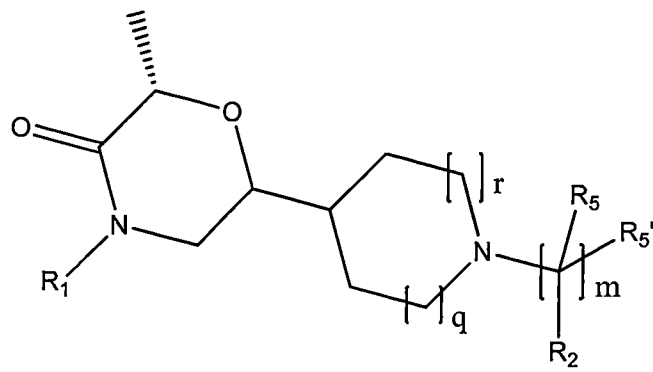
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0040】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5b'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

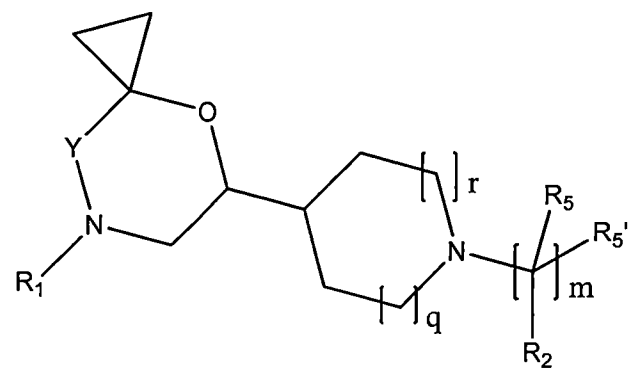
【0041】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5c'}) 之化合物



(I^{5c'})

其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

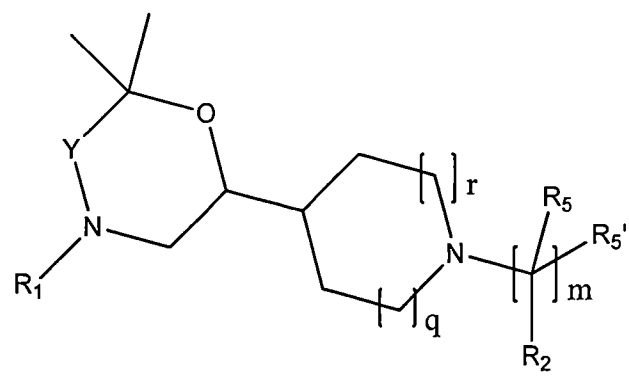
【0042】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6'}) 之化合物

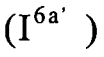


(I^{6'})

其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

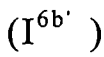
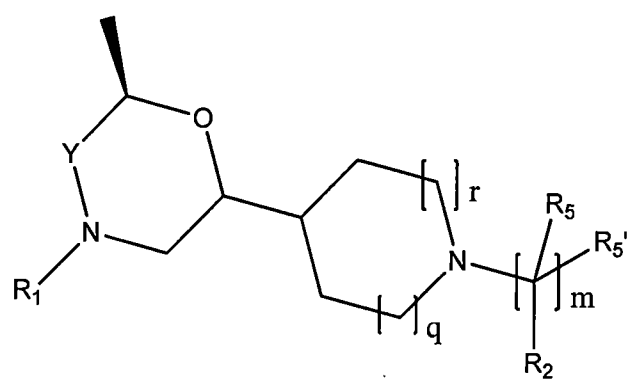
【0043】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6a'}) 之化合物





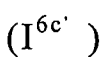
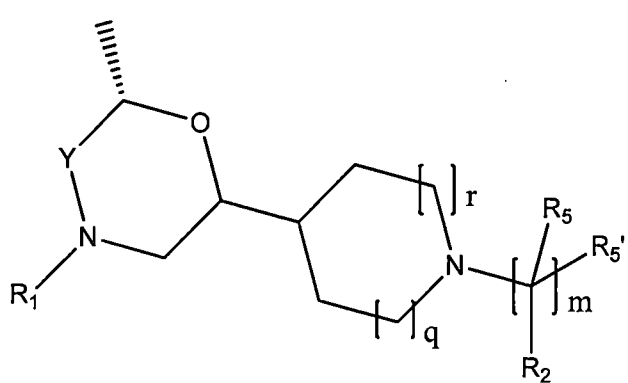
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0044】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6b'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

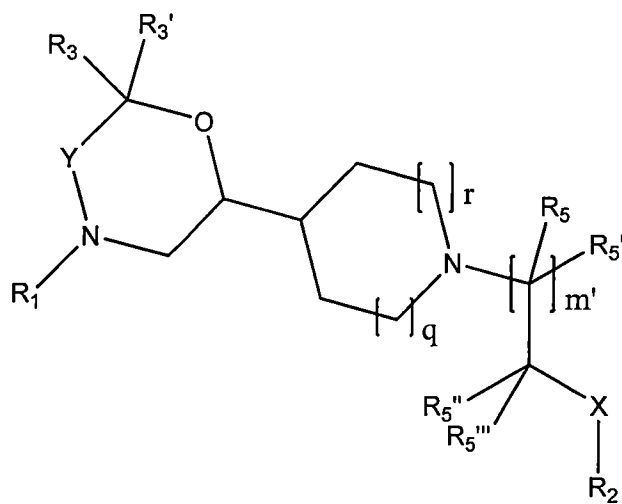
【0045】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6c'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0046】 為了清楚起見，還參考以下關於烷基等或芳基等的取代的定義中的以下陳述，“其中當不同的自由基R₁至R_{14'}...以

及 R_x 、 R_x 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的”。
該陳述反映在以下起源於並落入通式 (I') 連同式 (I) 之通式 (I^{7'}) 中。

(I^{7'})

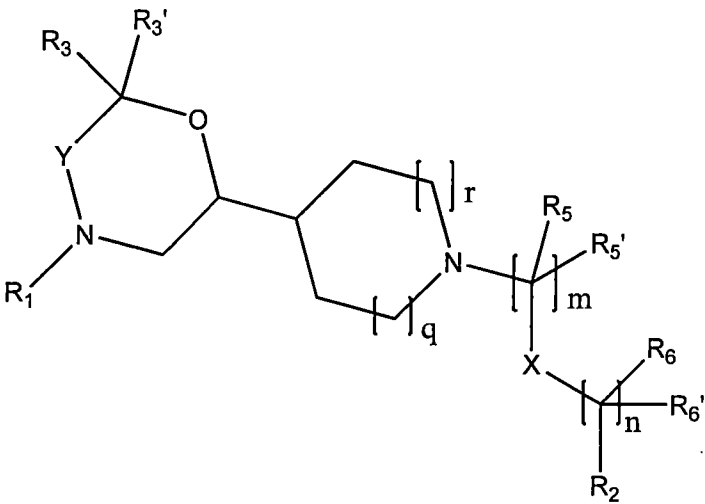
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_5 、 R_5' 、 X 、 Y 、 q 和 r 係如在說明書中所定義的。另外，將 m' （係0或1）、 R_5'' 和 R_5''' 加入。因此，如上所述，這個陳述反映在 R_5'' 和 R_5''' 係或可以是與 R_5 和 R_5' 不同或相同，並且-相應地- m' 係0或1，自然起源於 m （在通式 (I) 或 (I') 中係1或2）。

【0047】對於通式如通式 (I) 以及上述其他通式 (I') 至 (I^{6c'}) 連同對於所有合成中間體，細節上作必要的修改將同樣適用。

【0048】為了清楚起見，因為具有通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 之化合物被包括在通式 (I) 中，當那些基團存在於所提及的馬庫什 (Markush) 通式中時，在本說明

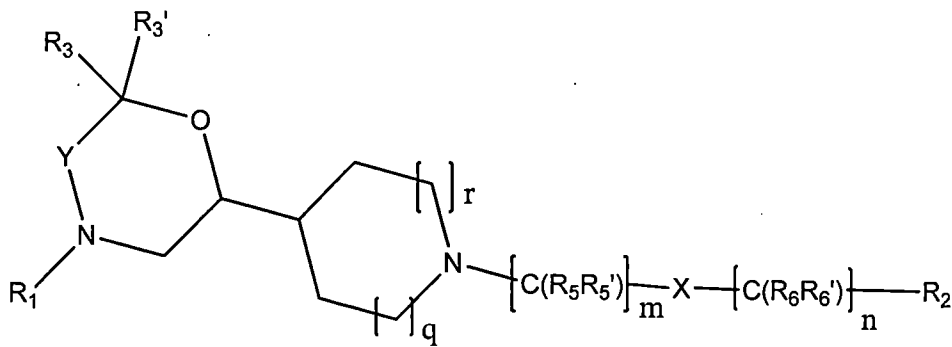
書中描述的並且涉及具有通式 (I) 之化合物的所有基團和定義也適用於具有通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 和 (I^{7'}) 之化合物，連同所有合成的中間體。

【0049】 為了清楚起見，馬庫什通式 (I)



(I)

等同於



(IZ)

其中僅 -C(R₅R_{5'})- 和 -C(R₆R_{6'})- 被包括在括弧中並且 m 和 n 分別意指 -C(R₅R_{5'})- 和 -C(R₆R_{6'})- 重複的次數。這同樣將適用於馬庫什通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、

(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'})，連同所有合成的中間體。

【0050】 另外，並且為了清楚起見，應當進一步理解的是，如果m或n係0，那麼X或R₂自然仍然存在於馬庫什通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 連同所有合成的中間體中。

【0051】 在本發明的上下文中，烷基被理解為意指飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋例如-CH₃和-CH₂-CH₃。在該等自由基中，C₁₋₂-烷基代表C1-或C2-烷基，C₁₋₃-烷基代表C1-、C2-或C3-烷基，C₁₋₄-烷基代表C1-、C2-、C3-或C4-烷基，C₁₋₅-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、或C5-烷基，C₁₋₆-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或C6-烷基，C₁₋₇-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或C7-烷基，C₁₋₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或C8-烷基，C₁₋₁₀-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或C10-烷基，並且C₁₋₁₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或C18-烷基。烷基自由基較佳的是甲基、乙基、丙基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基，如果被取代，也是CHF₂、CF₃或CH₂OH等。較佳的是，在本發明的上下文中烷基被理解為C₁₋₈烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊

基、己基、庚基、或辛基；較佳的是 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、或己基；更較佳的是 C_{1-4} 烷基如甲基、乙基、丙基或丁基。

【0052】 烯基被理解為意指不飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋基團如（例如） $-CH=CH-CH_3$ 。烯基自由基較佳的是乙烯基（vinyl或ethenyl）、烯丙基（2-丙烯基）。較佳的是，在本發明的上下文中，烯基係 C_{2-10} -烯基或 C_{2-8} -烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、己烯、庚烯或辛烯；或是 C_{2-6} -烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、或己烯；或是 C_{2-4} -烯基，如乙烯、丙烯、或丁烯。

【0053】 炔基被理解為意指不飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋基團如（例如） $-C\equiv C-CH_3$ （1-丙炔基）。較佳的是，在本發明的上下文中，炔基係 C_{2-10} -炔基或 C_{2-8} -炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、己炔、庚炔、或辛炔；或是 C_{2-6} -炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔；或是 C_{2-4} -炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔。

【0054】 關於烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基和O-烷基 - 除非另外定義 - 在本發明的上下文中，術語經取代的被理解為意指在碳原子上的至少一個氫自由基被以下各項代替：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-NR_cR_{c'}$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-C(O)OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_cR_{c'}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $-OC_{1-6}$ 烷基， R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示（ $R_{c'}$ 係由 $R_{11'}$ 、 $R_{12'}$ 、 $R_{13'}$ 表示； $R_{c''}$ 係由 $R_{11''}$ 、 $R_{12''}$ 、 $R_{13''}$ 表示）。

示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示)，其中 R_1 至 R_{14} 和 R_x 和 R_x 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 同時存在於式 I 中時它們可以是相同的或不同的。

【0055】 更較佳的是，關於烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基或 O-烷基，在本發明的上下文中，經取代的被理解為任何被取代的烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基或 O-烷基係被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NR_cR_c$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $-OC_{1-6}$ 烷基， R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示（ R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示），其中 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 係如在說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 同時存在於式 I 中時，它們可以是相同的或不同的。

【0056】 在相同分子上以及在相同碳原子上的多於一個的替代可以具有相同或不同的取代基。這包括例如在相同的 C 原子上（如在 CF_3 的情況下）或在相同分子的不同位置處（如在例如 $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ 的情況下）被替代的 3 個氫。

【0057】 在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為意指被鹵素（選自 F、Cl、Br、I）取代一次或若干次的烷基。它涵蓋例如 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-CH_2-CHCl_2$ 。較佳的是，在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為鹵素取代的 C_{1-4} -

烷基（代表鹵素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷基）。因此，鹵素取代的烷基自由基較佳的是甲基、乙基、丙基、和丁基。較佳的實例包括-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂、和-CF₃。

【0058】 在本發明的上下文中，鹵代烷氧基被理解為意指被鹵素（選自F、Cl、Br、I）取代一次或若干次的-O-烷基。它涵蓋例如-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂、-OCCl₃、-OCF₃和-OCH₂-CHCl₂。較佳的是，在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為鹵素-取代的-OC₁₋₄-烷基（代表鹵素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷氧基）。因此，鹵素取代的烷基自由基較佳的是O-甲基、O-乙基、O-丙基、和O-丁基。較佳的是實例包括-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂、和-OCF₃。

【0059】 在本發明的上下文中，環烷基被理解為意指飽和與不飽和（但不是芳香族）環烴（在環中沒有雜原子），其可以是未經取代的或被取代一次或若干次的。此外，C₃₋₄-環烷基代表C3-或C4-環烷基，C₃₋₅-環烷基代表C3-、C4-或C5-環烷基，C₃₋₆-環烷基代表C3-、C4-、C5-或C6-環烷基，C₃₋₇-環烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-或C7-環烷基，C₃₋₈-環烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或C8-環烷基，C₄₋₅-環烷基代表C4-或C5-環烷基，C₄₋₆-環烷基代表C4-、C5-或C6-環烷基，C₄₋₇-環烷基代表C4-、C5-、C6-或C7-環烷基，C₅₋₆-環烷基代表C5-或C6-環烷基並且C₅₋₇-環烷基代表C5-、C6-或C7-環烷基。實例係環丙基、2-甲基環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環庚基、環辛基，以及還有金剛烷基。較佳的是，在本發明的上下文中，環烷基係C₃₋₈環烷基如環

丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；或是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；或是C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，尤其是環戊基或環己基。

【0060】 芳基被理解為意指5至18員單環或多環系統，其具有至少一個芳香環，但即使在僅一個環中也沒有雜原子。實例係苯基、萘基、茋基、茚基、芴基、四氫萘基或二氫茚基、9H-芴基或蒽基自由基，其可以是未經取代的或取代一次或若干次的。最較佳的是，在本發明的上下文中，芳基被理解為苯基、萘基或蒽基，較佳的是苯基。

【0061】 雜環基自由基或基團（以下也稱為雜環基）被理解為意指5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個飽和或不飽和的環在環中含有一個或多個雜原子，該等雜原子來自下組，該組由以下各項組成：氮、氧和/或硫。雜環基團也可以被取代一次或若干次。

【0062】 實例包括非芳香族雜環基，例如四氫吡喃、側氧基氮雜環庚烷、咪啉、吡啶、吡咯啉，以及雜芳基例如呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、異喹啉、吡嗪、噻唑、苯并噻唑、吡啶、苯并三唑、呋唑和噻唑啉。

【0063】 如在此所理解的，雜環基內的亞組包括雜芳基和非芳香族雜環基。

- 雜芳基（等同於雜芳香族自由基或芳香族雜環基）係一

個或多個環的芳香族5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個芳香環在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是為一個或兩個環的芳香族5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個芳香環在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并噻唑、吡啶、苯并三唑、咪唑、噻唑、咪唑、吡唑、噻吩和苯并咪唑；

- 非芳香族雜環基係一個或多個環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環 - 則該（或該等）環不是芳香族的 - 在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是為一個或兩個環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中一個或全部兩個環 - 則該一個或兩個環不是芳香族的 - 在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的雜原子，更較佳的是選自奧沙西洋、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氫哌喃、咪啉、二氫吡嗪、側氧基吡咯啉、苯并二噁唑、氧雜環丁烷，尤其是苯并二噁唑、咪啉、四氫哌喃、哌啶、側氧基吡咯啉、氧雜環丁烷和吡咯啉。

【0064】 較佳的是，在本發明的上下文中，雜環基被定義為一個或多個飽和或不飽和環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子。較佳的是其為一個或兩個飽和或不飽和環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一

個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子。

【0065】 雜環基的較佳的實例包括氧雜環丁烷、側氧基氮雜環庚烷、吡咯啉、咪唑、嘮二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異嘮唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并嘮唑側氧基吡咯啉、嘧啶、苯并二氧戊環 (benzodioxolane)、苯并二嘮咄、吡啶和噻唑啉，尤其是吡啶、吡嗪、吲唑、苯并二嘮咄、噻唑、苯并噻唑、咪啉、四氫哌喃、吡唑、咪唑、哌啶、噻吩、吲哚、苯并咪唑、吡咯并[2,3-b]吡啶、苯并嘮唑、側氧基吡咯啉、嘧啶、側氧基氮雜環庚烷、氧雜環丁烷和吡咯啉。

【0066】 在本發明的上下文中，側氧基吡咯啉被理解為意指吡咯啉-2-酮。

【0067】 關於芳香族雜環基（雜芳基）、非芳香族雜環基、芳基和環烷基，當環系統同時落入上述環定義的兩個或更多個內時，那麼如果至少一個芳香族環含有雜原子，首先將環系統定義為芳香族雜環基（雜芳基）。如果芳香族環沒有包含雜原子，那麼如果至少一個非芳香族環含有雜原子，該環系統被定義為非芳香族雜環基。如果非芳香族環沒有包含雜原子，那麼如果它包含至少一個芳基環，該環系統被定義為芳基。如果不存在芳基，那麼如果存在至少一個非芳香族環，該環系統被定義為環烷基。

【0068】 在本發明的上下文中，烷基芳基被理解為意指藉由

C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的芳基基團（參見上文），其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是烷基芳基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的芳基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基芳基係苺基（即-CH₂-苯基）。

【0069】 在本發明的上下文中，烷基雜環基被理解為意指藉由C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的雜環基基團，其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是，烷基雜環基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的雜環基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基雜環基係-CH₂-吡啶。

【0070】 在本發明的上下文中，烷基環烷基被理解為意指藉由C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的環烷基基團，其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是，烷基環烷基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的環烷基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基環烷基係-CH₂-環丙基。

【0071】 較佳的是，芳基係單環芳基。更較佳的是，芳基係5、6或7員單環芳基。甚至更較佳的是，芳基係5或6員單環芳基。

【0072】 較佳的是，雜芳基係單環雜芳基。更較佳的是，雜芳基係5、6或7員單環雜芳基。甚至更較佳的是，雜芳基係5或6員單環雜芳基。

【0073】 較佳的是，非芳香族雜環基係單環非芳香族雜環基。更較佳的是，非芳香族雜環基係4、5、6或7員單環非芳香族雜環基。甚至更較佳的是，非芳香族雜環基係5或6員單環非芳香族雜環基。

【0074】 較佳的是，環烷基係單環環烷基。更較佳的是，環烷基係3、4、5、6、7或8員單環環烷基。甚至更較佳的是，環烷基係3、4、5或6員單環環烷基。

【0075】 關於芳基（包括烷基-芳基）、環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基-雜環基），經取代的被理解為 - 除非另外定義 - 意指芳基或烷基-芳基、環烷基或烷基-環烷基；雜環基或烷基-雜環基的環系統被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_cR_{c'}$ 、 $-C(O)OR_c$ 、 $NR_cC(O)R_{c'}$ 、 $-C(O)NR_cR_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2R_{c'}$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_cC(O)NR_{c'}$ 、 $R_{c''}$ 、 $-S(O)_2NR_cR_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2NR_{c'}$ 、 $R_{c''}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 或 $C(CH_3)OR_c$ ； $NR_cR_{c'}$ ，其中 R_c 、 $R_{c'}$ 、 $R_{c''}$ 和 $R_{c''}$ 獨立地係H或飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 C_{1-6} -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 C_{1-6} -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-O-C_{1-6}$ -烷基（烷氧基）；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-S-C_{1-6}$ -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基-基團；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基-

基團；經取代的或未經取代的芳基或烷基-芳基；經取代的或未經取代的環烷基或烷基-環烷基；經取代的或未經取代的雜環基或烷基-雜環基， R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個（ R_c 係 R_{11}' 、 R_{12}' 或 R_{14}' 中的一個； $R_{c'}$ 係 R_{11}'' 、 R_{12}'' 或 R_{14}'' 中的一個； $R_{c''}$ 係 R_{11}''' 、 R_{12}''' 或 R_{14}''' 中的一個； $R_{c'''}'$ 係 R_{11}'''' 、 R_{12}'''' 或 R_{14}'''' 中的一個），其中 R_1 至 R_{14}'''' 和 R_x 和 R_x' 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14}'''' 以及 R_x 和 R_x' 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的。

【0076】 最較佳的是，在本發明的上下文中，關於芳基（包括烷基-芳基）、環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基-雜環基），經取代的被理解為被取代的任何芳基、環烷基和雜環基（也適用於烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中）係被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_cR_{c'}$ 、 $NR_cC(O)R_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2R_{c'}$ 、 $=O$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、或 $C(CH_3)OR_c$ ；未經取代的或被 OR_c 或鹵素（F、Cl、I、Br）中的一個或多個取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-CN$ 、或未經取代的或被 OR_c 或鹵素（F、Cl、I、Br）中的一個或多個取代的 $-C_{1-4}$ 烷基， R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個（ R_c 係 R_{11}' 、 R_{12}' 或 R_{14}' 中的一個； $R_{c'}$ 係 R_{11}'' 、 R_{12}'' 或 R_{14}'' 中的一個； $R_{c''}$ 係 R_{11}''' 、 R_{12}''' 或 R_{14}''' 中的一個； $R_{c'''}'$ 係 R_{11}'''' 、 R_{12}'''' 或 R_{14}'''' 中的一個），其中 R_1 至 R_{14}'''' 以及 R_x 和 R_x' 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14}'''' 以及 R_x 和 R_x' 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的。

【0077】除了上面提到的取代，關於環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基雜環基）即非芳香族雜環基（包括非芳香族烷基-雜環基），經取代的也被理解 - 除非另外定義 - 為意指環烷基或烷基-環烷基的環系統的取代；具有  或=O的非芳香族雜環基或非芳香族烷基-雜環基的取代。

【0078】關於環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基雜環基）即非芳香族雜環基（包括非芳香族烷基-雜環基），經取代的也被理解 - 除非另外定義 - 為意指環烷基或烷基-環烷基的環系統的取代；具有  （導致螺環結構）或具有=O的非芳香族雜環基或非芳香族烷基-雜環基的取代。

【0079】環系統係由所連接的原子的至少一個環組成的系統，而且還包括所連接的原子的兩個或更多個環接合的系統，其中“接合”意指各自的環共用一個（如螺環結構）、兩個或更多個原子，該等原子係兩個接合的環的一個或多個成員。

【0080】術語“離去基團”意指在鍵異裂中離開的帶有一對電子的分子片段。離去基團可以是陰離子或中性分子。常見的陰離子離去基團係鹵化物例如Cl⁻、Br⁻和I⁻，以及磺酸酯，例如甲苯磺酸酯（TsO⁻）或甲磺酸酯。

【0081】術語“鹽”應理解為意指根據本發明使用的活性化合物的任何形式，其中其採取離子形式或帶電荷，並與反離子（陽離子或陰離子）偶聯或在溶液中。由此也可以理解為活性化合物與其他分子和離子的複合物，特別是經由離子相互作用的複合物。

【0082】 在本發明的上下文中，術語“生理學上可接受的鹽”意指如果適當地用於治療（特別是如果在人和/或哺乳動物上使用或應用），生理學上耐受的任何鹽（大部分時間意味著不是有毒的，特別是不由反離子引起的）。

【0083】 該等生理上可接受的鹽可以用陽離子或鹼形成，並且在本發明的上下文中被理解為意指根據本發明使用的至少一種化合物 - 通常為（去質子化的）酸 - 作為陰離子與至少一種（係較的是無機的）陽離子的鹽，該鹽係生理上耐受的 - 特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特別較佳的是鹼金屬和鹼土金屬的鹽，以及具有 NH_4 的那些，但尤其是（單）鈉或（二）鈉、（單）鉀或（二）鉀、鎂或鈣鹽。

【0084】 生理上可接受的鹽可以用陰離子或酸形成，並且在本發明的上下文中被理解為意指根據本發明使用的至少一種化合物作為陽離子與至少一種陰離子的鹽，該鹽係生理上耐受的 - 特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特別地，在本發明的上下文中，這應當理解為與生理上耐受的酸形成的鹽，即特定活性化合物與生理上耐受的無機或有機酸形成的鹽，特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特定酸的生理上耐受的鹽的實例係以下各項的鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、扁桃酸、富馬酸、乳酸或檸檬酸。

【0085】 本發明的化合物能以結晶形式或以遊離化合物如遊離鹼或遊離酸的形式存在。

【0086】 作為根據本發明的化合物（如根據上文定義的通式I

的化合物)的溶劑化物的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。溶劑化作用的方法在本領域中通常是已知的。合適的溶劑化物係藥學上可接受的溶劑化物。根據本發明的術語“溶劑化物”應被理解為意指根據本發明的活性化合物的任何形式，其中該化合物已經經由非共價結合附接到另一個分子(最可能是極性溶劑)。特別較佳的實例包括水合物和醇化物，如甲醇化物或乙醇化物。

【0087】 作為根據本發明的化合物(如根據上文定義的通式I的化合物)的前藥的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。術語“前藥”以其最廣泛的含義使用，並且涵蓋在體內轉化為本發明化合物的那些衍生物。這樣的衍生物容易被熟習該項技術者想到，並且取決於分子中存在的官能團，包括但不限於本發明化合物的以下衍生物：酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽磺酸酯、胺基甲酸酯和醯胺。生產給定作用化合物的前藥的眾所周知的方法的實例係熟習該項技術者已知的，並且可以發現於例如 Krogsgaard-Larsen等人，“藥物設計和發現教科書(Textbook of Drug design and Discovery)”泰勒與法蘭西斯出版社(Taylor & Francis)(2002年4月)中。

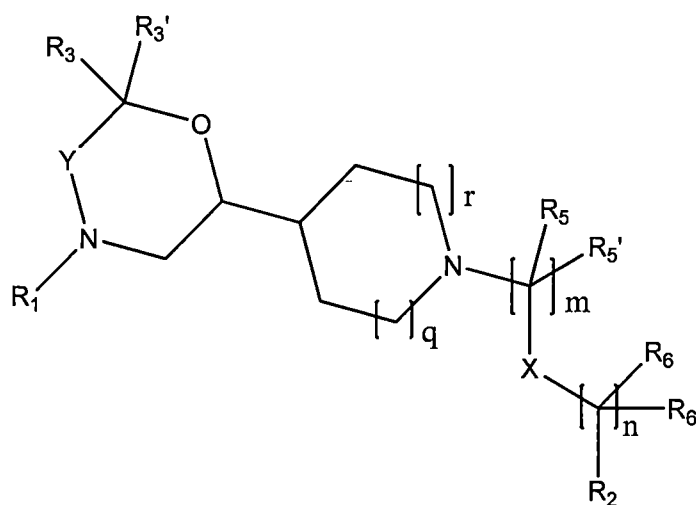
【0088】 作為根據本發明的化合物(如根據上文定義的通式I的化合物)的N-氧化物的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。

【0089】 除非另有說明，本發明的化合物還意指包括僅在一個或多個同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如，除了

用氘或氚替代氫，或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代碳或用 ^{15}N -富集的氮替代氮之外，具有本發明結構的化合物係在本發明的範圍內。

【0090】 具有式 (I) 之化合物及其鹽或該等化合物的溶劑化物較佳的是處於藥學上可接受的形式或基本上純的形式。藥學上可接受的形式尤其意指除了正常藥物添加劑如稀釋劑和載體之外具有藥學上可接受的純度水平，並且不包括在正常劑量水平下被認為有毒性的物質。藥物物質的純度水平較佳高於50%，更較佳高於70%，最較佳高於90%。在較佳的實施方式中，係高於95%的具有式 (I) 之化合物或其鹽。這也適用於其溶劑化物或前藥。

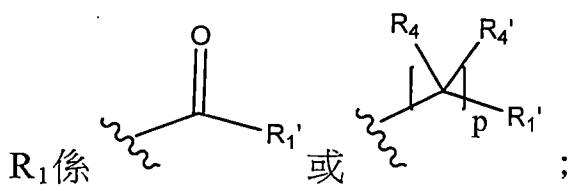
【0091】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物



(I)

係如下化合物，其中

其中



m係1、2、3、4或5；

n係0、1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_x')-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_x' 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁' 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

其中 $R_{1'}$ 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11'}$ 、 $NR_{11}C(O)R_{11'}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11'}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{11}$ ；

另外， $R_{1'}$ 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或 $=O$ 取代；

其中 $R_{1'}$ 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代： $-OR_{11}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{11}R_{11'}$ ；

其中 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11'}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{11'}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 $-Boc$ ；

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中在 R_2 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12'}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12'}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12'}\text{R}_{12''}$ 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CN}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{12'}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12'}\text{R}_{12''}$ 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{12}$ ；

另外， R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或 $=\text{O}$ 取代；

其中在 R_2 中的該烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-\text{OR}_{12}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{12'}$ ；

其中 R_{12} 、 $\text{R}_{12'}$ 和 $\text{R}_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $\text{R}_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 $-\text{Boc}$ ；

R_3 和 $\text{R}_{3'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 $\text{R}_{3'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 $\text{R}_{4'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-\text{CHOR}_9$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或

未經取代的C₂₋₉烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₉炔基；

R₅和R_{5'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、-CHOR₈和-C(O)OR₈；

其中R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地R₅和R_{5'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

R₆和R_{6'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₁₀和-C(O)OR₁₀；

其中R₁₀選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

除了在R_{1'} 或R₂中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：-OR₁₃、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和-NR₁₃R_{13'}...；

其中R₁₃，獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、和未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{13'}... 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)R_{14'}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)NR_{14'}$ 、 $R_{14'}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-S(O)R_{14}$ 、 $S(O)_2R_{14}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}$ 、 $R_{14'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{14}$ ；

另外，其中除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中 R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 係獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中 $R_{14''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

根據本發明的該等較佳化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0092】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

m 係1、2、3、4或5；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0093】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

n 係0、1、2、3、4或5；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0094】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

p 係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0095】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

q 係0、1或2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0096】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

r 係0、1或2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0097】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

X 係鍵、 $-C(R_xR_x)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ ；

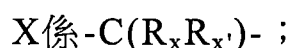
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0098】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

X 係鍵；

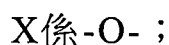
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0099】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



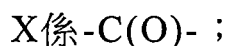
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0100】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



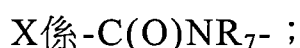
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0101】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



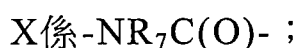
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0102】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



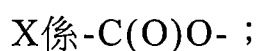
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0103】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0104】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0105】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-CH₂-或-C(O)-；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0106】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-CH₂-；

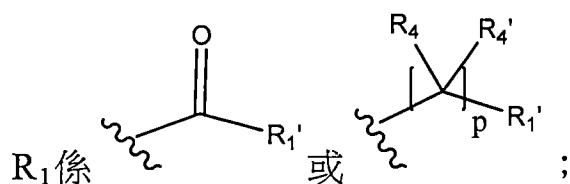
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0107】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-C(O)-；

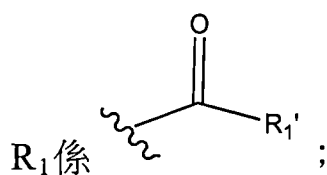
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0108】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

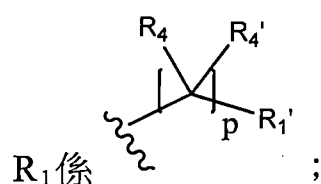
【0109】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0110】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通

式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0111】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0112】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基和經取代的或未經取代的芳基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0113】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_1 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基和經取代的或未經取代的芳基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0114】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0115】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基和經取代的或未經取代的芳基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0116】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基和經取代的或未經取代的芳基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0117】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_3 和 R_3' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構

物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0118】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_3 和 R_3 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0119】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_4 和 R_4 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0120】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 $R_{5'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0121】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0122】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的非芳香族雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳

的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0123】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基，而 m 係1， X 係鍵， n 係0並且 R_2 係氫，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0124】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的非芳香族雜環基，而 m 係1， X 係鍵， n 係0並且 R_2 係氫，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0125】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_6 和 R_6' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_{10}$ 和 $-C(O)OR_{10}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0126】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_7 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0127】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0128】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0129】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{10} 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0130】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{11} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0131】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{11} 、 R_{11} 和 R_{11} 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0132】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{11} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0133】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0134】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0135】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

$R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0136】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} ，獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

R_{13} ，選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0137】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} ，獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0138】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0139】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中 $R_{14''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0140】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經

取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0141】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R₁₄ 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0142】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_x 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳

的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0143】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x 選自鹵素或經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、和 $-OR_7$ ；

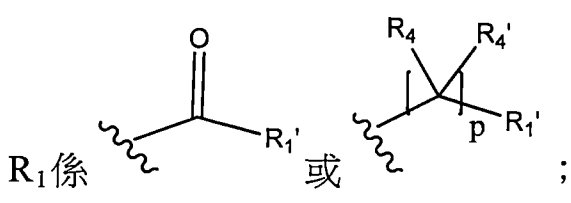
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0144】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0145】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



m係1、2、3、4或5；

n係0、1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_x)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

R₁' 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是C₁₋₆烷基係甲基、乙基或異丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘮二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異嘮唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并嘮唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二嘮咄、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是 C_{1-6} 烷基係甲基、異丙基或異丁基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘔二唑、四唑、吡啶、噻

啖、哌啖、哌咭、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噻唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡咭、吡咯并[2,3b]吡啖、喹啉、異喹啉、呋咭、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噻唑側氧基吡咯啖、嘧啖、苯并二氧戊環、苯并二噻咄、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R₃和R_{3'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；較佳的是，C₁₋₆烷基係甲基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

其中

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；更較佳的是，環烷基係環丙基；

和/或

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_5 和 R_5 ：獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三

唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啉、噻啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和噻唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R₅和R_{5'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

其中

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、噻啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、

苯并呋唑側氧基吡咯啉、嘧啉、苯并二氧戊環、苯并二呋喃、呋唑和噻唑啉；較佳的是，雜環基係非芳香族雜環基；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_6 和 R_6' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_{10}$ 和 $-C(O)OR_{10}$ ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_7 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經

取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{10} 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{11} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{12} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₁₃, 獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、和未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{13'}, 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₁₄、R_{14'} 和 R_{14''} 獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中R_{14''} 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基和蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋喃和噻吩；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_x 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0146】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁ 中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是C₁₋₆烷基係甲基、乙基或異丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是係一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁咻、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0147】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)

之化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_2 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是 C_{1-6} 烷基係甲基、異丙基或異丁基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘔二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噁唑、苯并二唑、噁唑、苯并噁唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三唑、異嘔唑、吡唑、噁吩、苯并噁吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]

吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡咯、苯并三唑、
 苯并呋喃側氧基吡嗪、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二呋喃、呋
 喃和喹啉；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環
 庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、
 環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁
 基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構
 物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳
 的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的
 形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0148】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式
 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中
 定義的 R_3 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、
 異丙基和2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0149】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_3 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0150】 在本發明的另外的較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的與連接的C原子形成經取代的或未經取代的環烷基的 R_3 和 R_3 中，

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；更較佳的是，環烷基係環丙基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0151】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₄和R_{4'}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0152】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_5 和 $R_{5'}$ 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、

苯并呋唑側氧基吡咯啉、嘧啉、苯并二氧戊環、苯并二呋喃、呋唑和噻唑啉；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0153】 在本發明的另外的較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在與連接的C原子形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基的 R_5 和 R_5' 中，如本發明的任何實施方式中定義的，

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、呋二唑、四唑、吡啉、嘧啉、吡啶、吡嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吡唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫吡喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三

唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啉、噻啉、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和噻唑啉；該雜環基較佳的是非芳香族雜環基；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0154】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₆和R_{6'}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0155】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₇中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0156】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₈中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0157】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₉中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構

物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0158】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{10} 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0159】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；較佳的是甲基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0160】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₁...中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0161】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0162】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 $R_{12''}$ 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0163】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₃和R_{13'}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0164】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₄、R_{14'}和R_{14''}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基和蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、吡啶、吡嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫吡喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、呋喃、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋喃和噻吩；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0165】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{14} 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0166】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_x 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0167】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_x 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0168】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

n係0、1、2、3、4或5；較佳的是n係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0169】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

m係1、2、3、4或5；較佳的是，m係1或2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0170】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

p係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0171】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

q係0、1或2；較佳的是q係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0172】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

r係0、1或2；較佳的是r係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0173】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

X係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_x)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；較佳的是，X係鍵；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0174】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

Y係 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0175】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

X係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_x)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；較佳的是，X係鍵；和/或

m係1、2、3、4或5；較佳的是，m係1或2；和/或

n係0、1、2、3、4或5；較佳的是，n係0或1；和/或

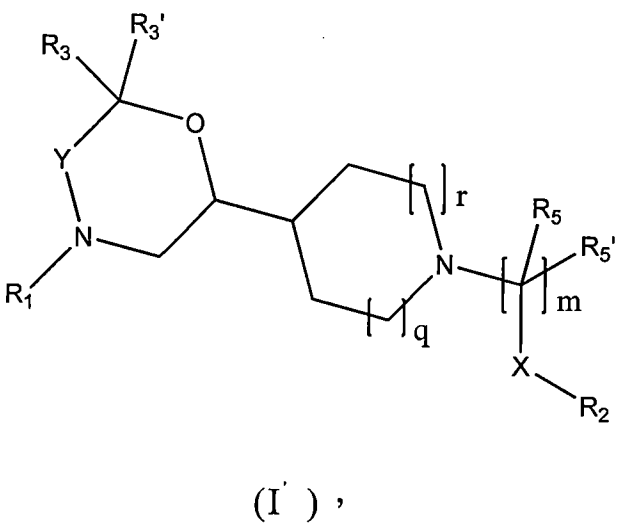
p係0或1；和/或

q係0、1或2；較佳的是q係0或1；和/或

r係0、1或2；較佳的是r係0或1；

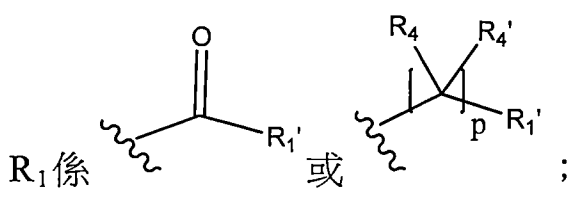
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0176】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I')之化合物



(I')，

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_{x'})-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_{x'}選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R₃和R_{3'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地，R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 R_4 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

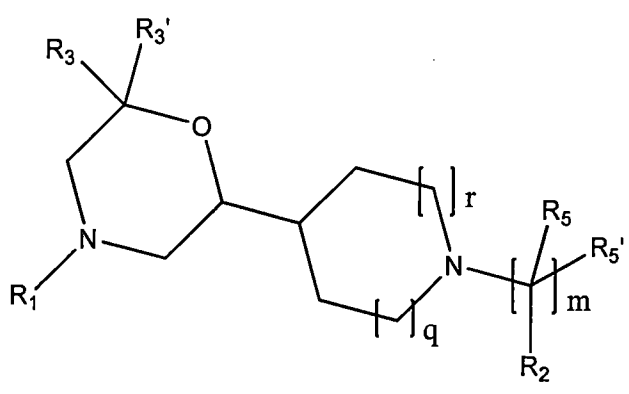
R_5 和 R_5 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

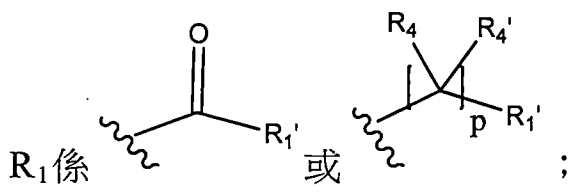
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0177】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I^{2'})之化合物，



(I^{2'})

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_3 和 R_3' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

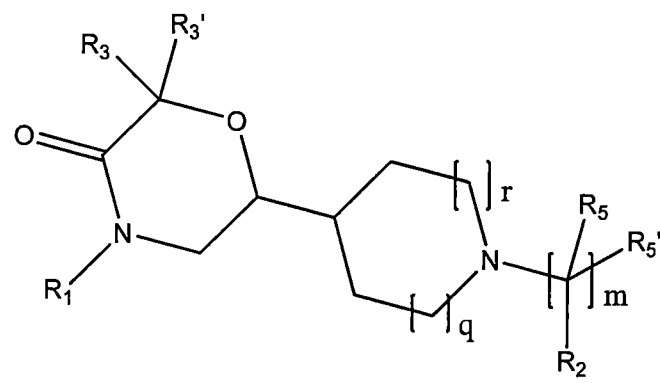
其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

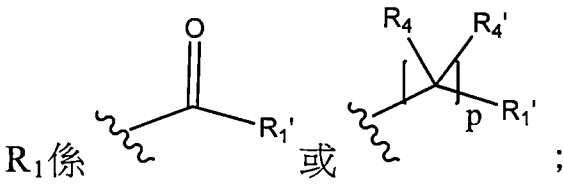
【0178】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式

(I)，該化合物係具有式 (I^{3'}) 之化合物，



(I^{3'})，

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁' 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經

取代的雜環基，

R_3 和 $R_{3'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 $R_{3'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 $R_{4'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

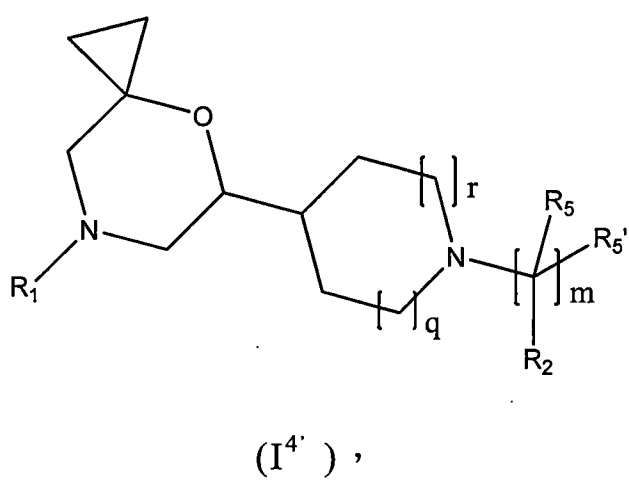
R_5 和 $R_{5'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

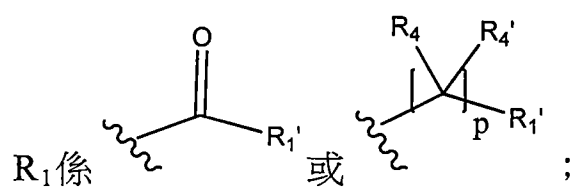
可替代地 R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0179】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係具有式 (I^{4'}) 之化合物，



其中



m 係1、2、3、4或5；

p 係0或1；

q 係0、1或2；

r 係0、1或2；

R_1 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未

經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

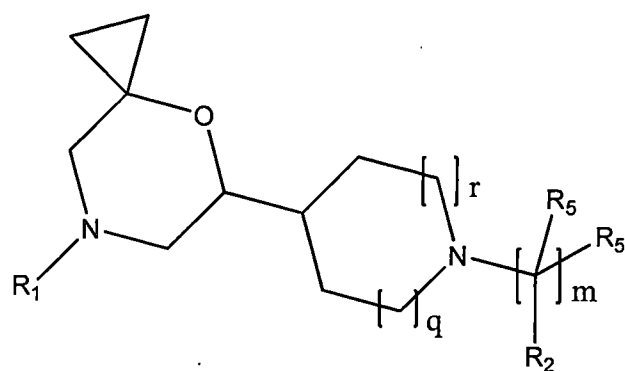
R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

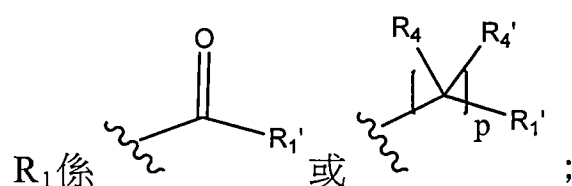
可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0180】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I^{5'})之化合物，

 $(I^{5'})$,

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

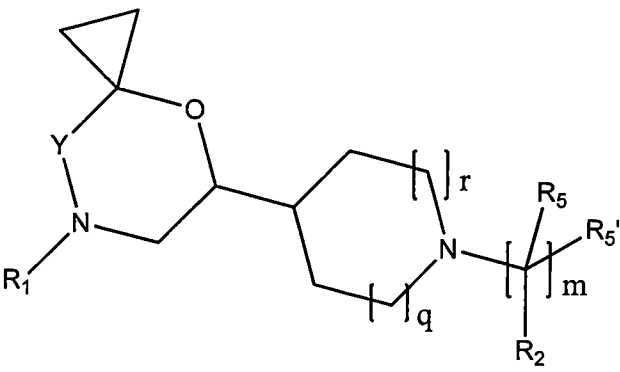
R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

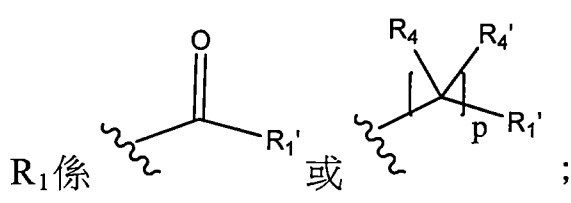
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0181】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I^{6'})之化合物，



(I^{6'}) ,

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經

取代的雜環基，

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

在較佳的實施方式中

R_1 係經取代的或未經取代的選自乙基、異丙基、苯基、苄基和 $-C(O)$ -苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的選自苯基、苄基和 $-C(O)$ -苯基的基團或未經取代的乙基或未經取代的異丙基。

在較佳的實施方式中

R_1 係經取代的或未經取代的選自甲基、乙基、異丙基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的甲基或未經取代的乙基或未經取代的異丙基。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自甲基和苯基的基團；更較佳的是未經取代的選自甲基和苯基的基團。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自異丙基、異丁基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的選自異丙基和異丁基的基團。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自甲基、異丙基、異丁基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的選自甲基、異丙基和異丁基的基團。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基，而 $R_{3'}$ 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫，而 $R_{3'}$ 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係經取代的或未經取代的甲基，較佳的是未經取代的甲基，而 $R_{3'}$ 係氫。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 兩者都是經取代的或未經取代的甲基，較佳的是未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 與連接的 C 原子合起來形成經取代的或未經取代的環丙基，較佳的是未經取代的環丙基。

在較佳的實施方式中

R_4 和 $R_{4'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_5 和 $R_{5'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_6 和 $R_{6'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

X係鍵。

在較佳的實施方式中

Y係-CH₂-或-C(O)-。

在另一個較佳的實施方式中

n係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

m係1或2。

在另一個較佳的實施方式中

p係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

q係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

r係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者都是0。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者都是1。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者獨立地係0或1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{2'}) 和/或具有式 (I^{3'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{2'}) 和/或具有式 (I^{3'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是0。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者獨立地係0或1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是0。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者獨立地係0或1。

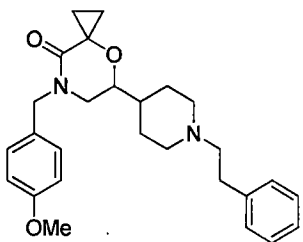
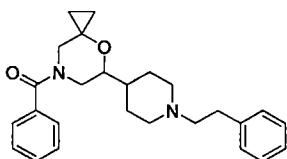
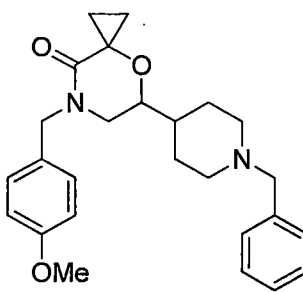
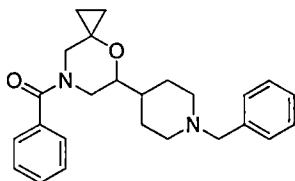
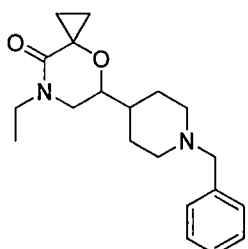
在具體的實施方式中

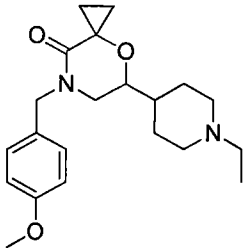
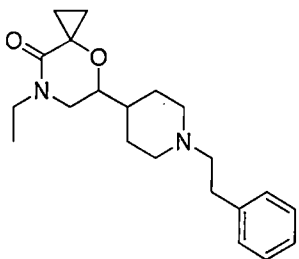
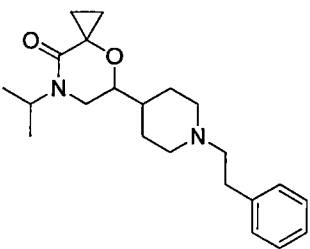
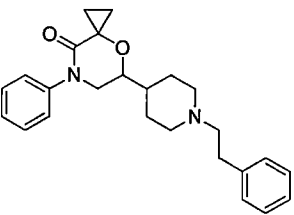
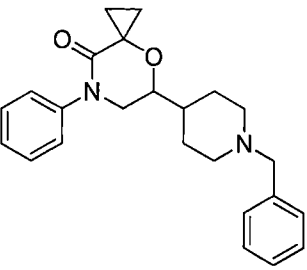
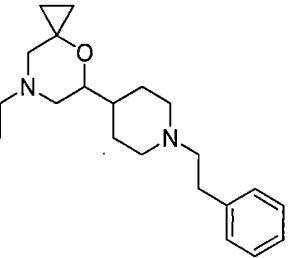
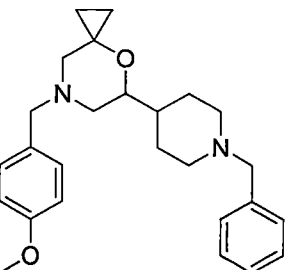
鹵素係氟或氯。

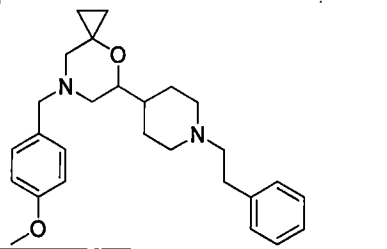
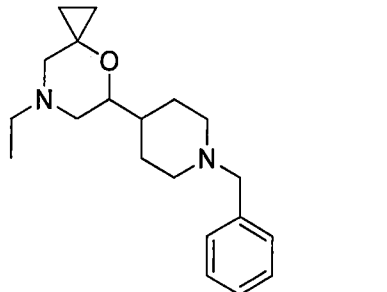
在具體的實施方式中鹵素係氟。

在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選

自

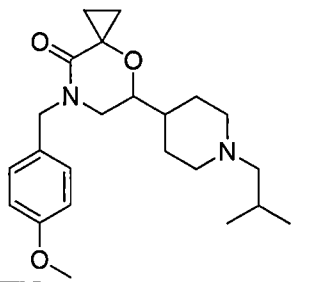
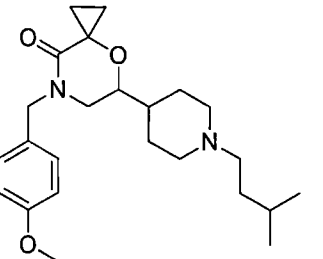
實例	結構	化學名稱
1		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
2		(5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
3		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
4		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
5		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

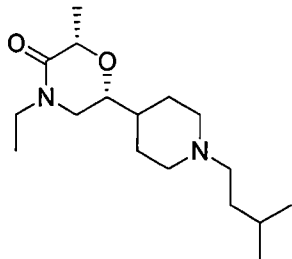
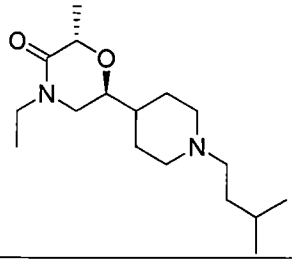
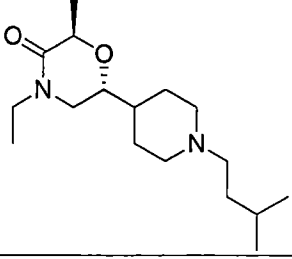
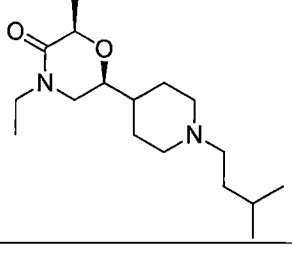
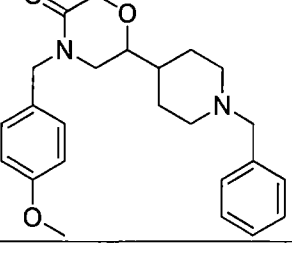
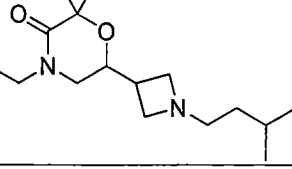
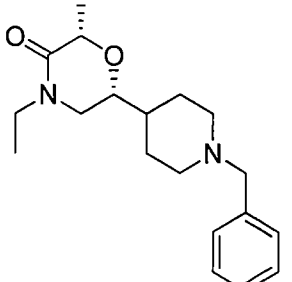
6		5-(1-乙基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
7		7-乙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
8		7-異丙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
9		5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
10		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
11		7-乙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷
12		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷

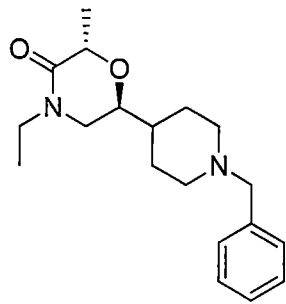
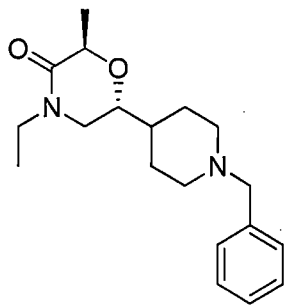
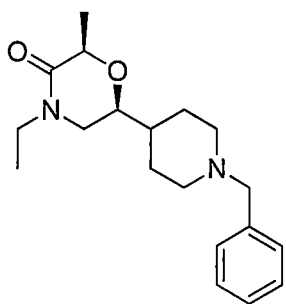
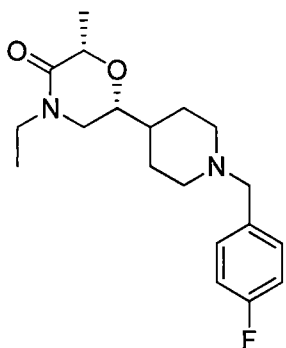
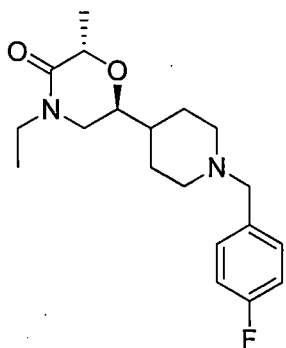
13		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
14		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷

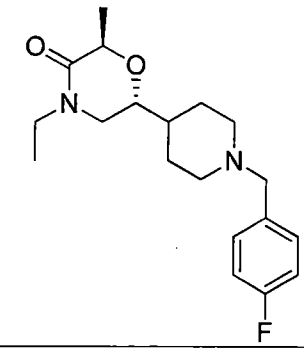
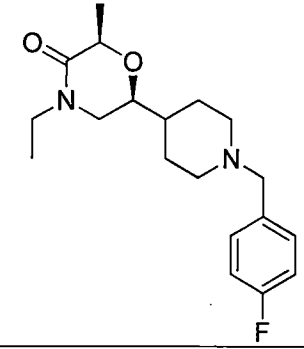
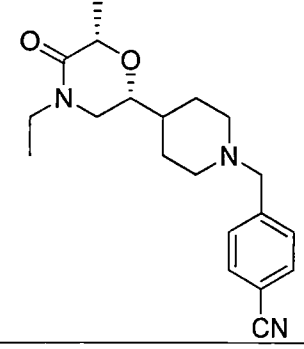
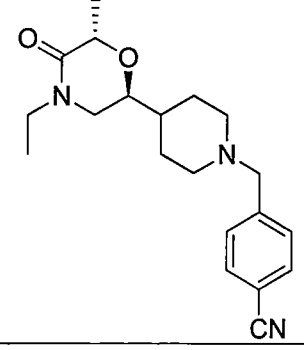
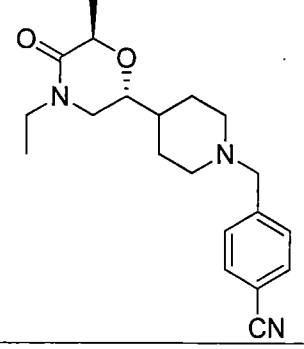
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

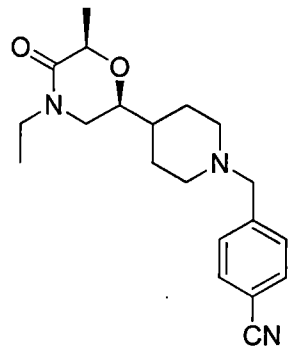
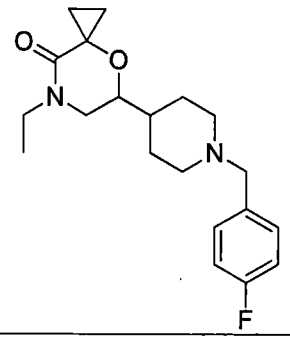
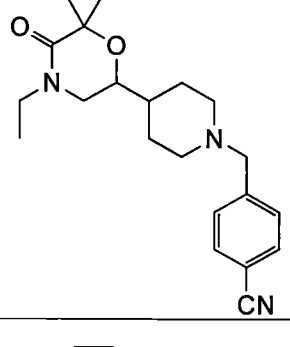
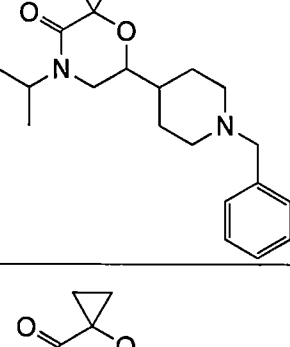
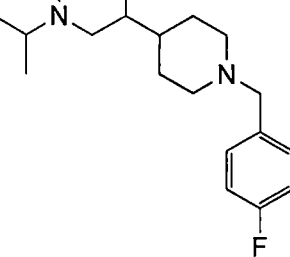
在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

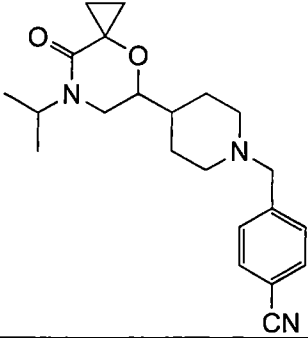
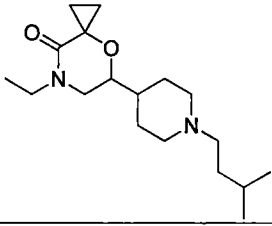
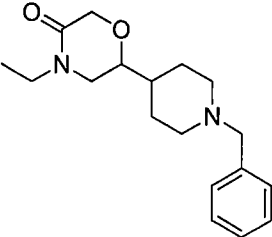
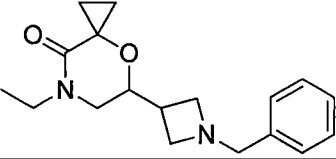
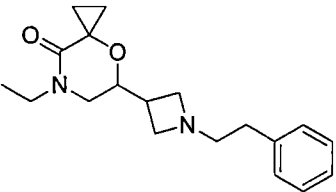
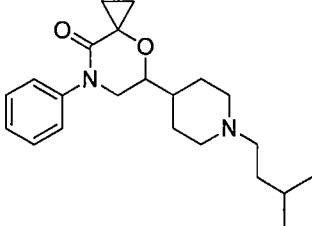
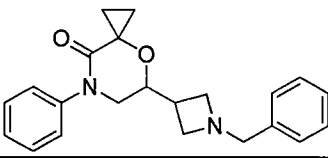
實例	結構	化學名稱
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
16		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

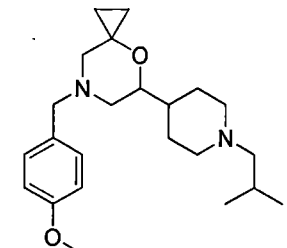
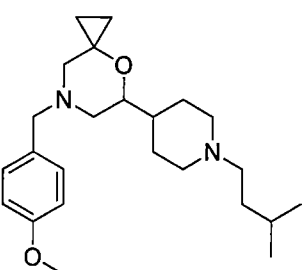
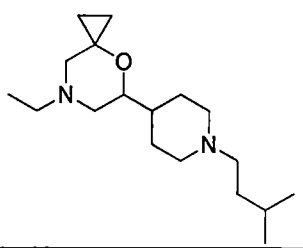
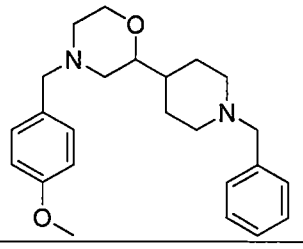
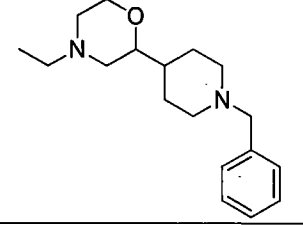
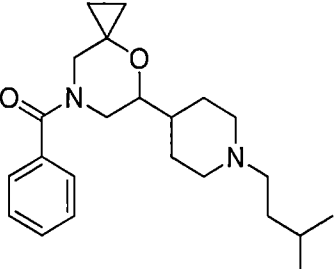
17		(2S,6R)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊基哌啶-4-基)-2-甲基 咪啉-3-酮
18		(2S,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊基哌啶-4-基)-2-甲基 咪啉-3-酮
19		(2R,6R)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊基哌啶-4-基)-2-甲基 咪啉-3-酮
20		(2R,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊基哌啶-4-基)-2-甲基 咪啉-3-酮
21		6-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-4-(4-甲氧基苄基)咪 啉-3-酮
22		7-乙基-5-(1-異戊基氮雜 環丁烷-3-基)-4-氧雜-7- 氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
23		(2S,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪 啉-3-酮

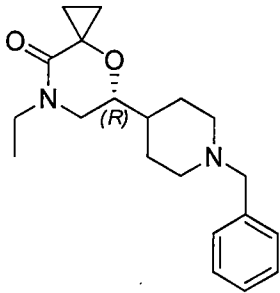
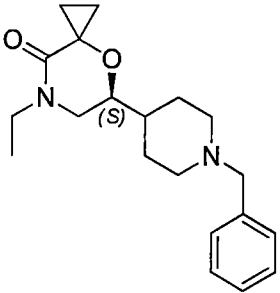
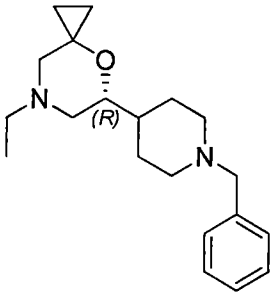
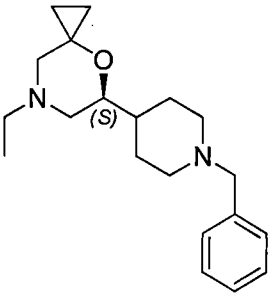
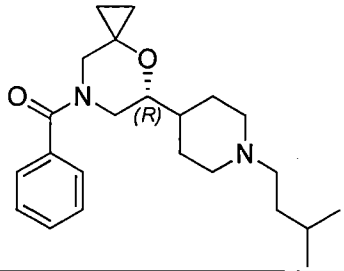
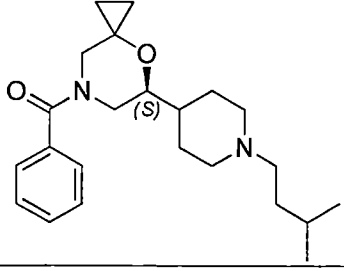
24		(2S,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
25		(2R,6R)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
26		(2R,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
27		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
28		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

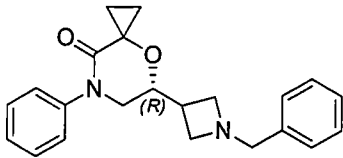
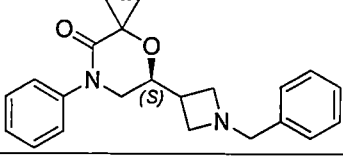
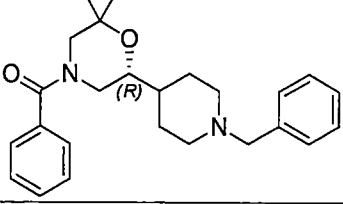
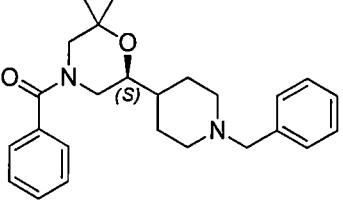
29		(2R,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
30		(2R,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
31		4-((4-((2R,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
32		4-((4-((2S,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
33		4-((4-((2R,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈

34		4-((4-((2S,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
37		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
38		5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
40		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
41		6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
43		7-乙基-5-(1-苯乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
45		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

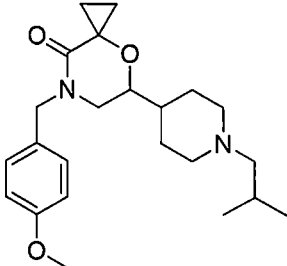
46		5-(1- 異 丁 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
47		5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
48		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
49		2-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉
50		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉
51		(5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

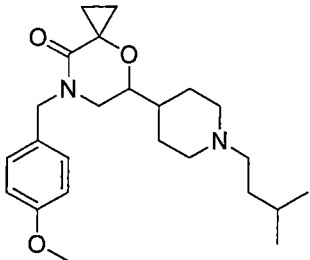
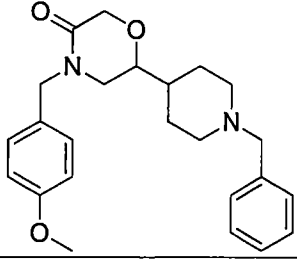
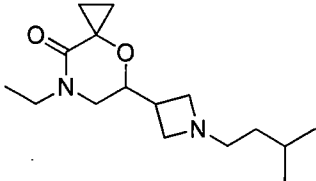
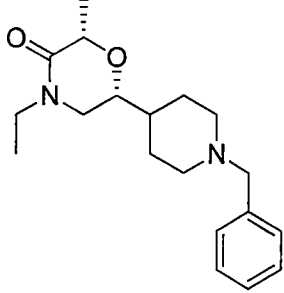
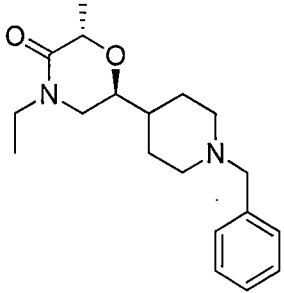
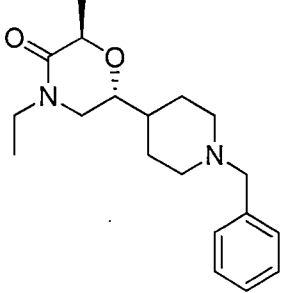
52		(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
53		(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
54		(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷
55		(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷
56		(R)-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
57		(S)-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

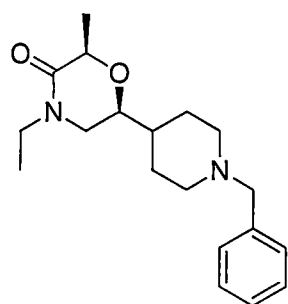
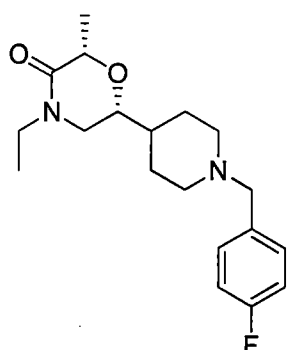
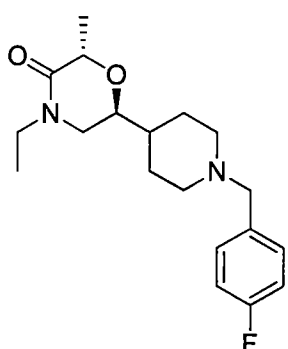
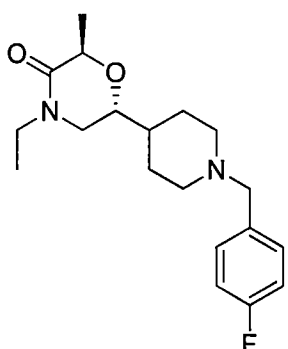
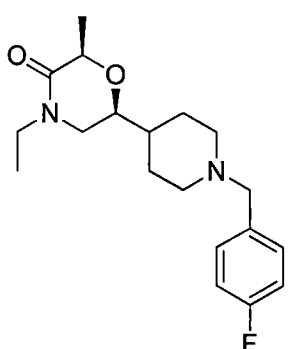
58		(R)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
59		(S)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
60		(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
61		(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

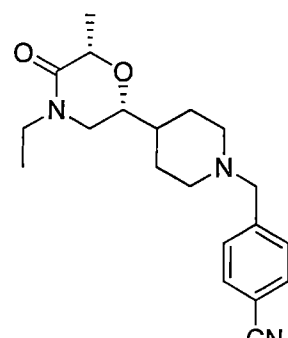
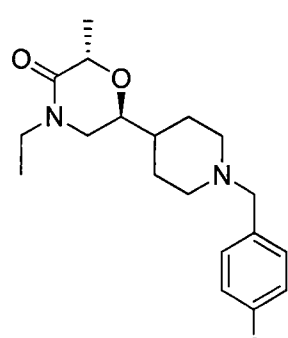
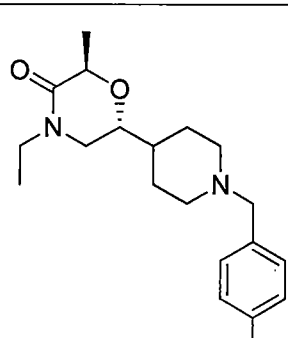
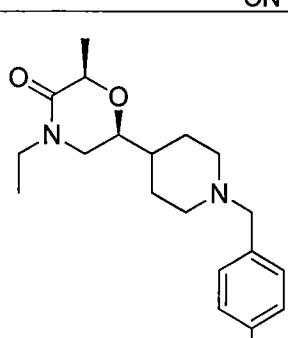
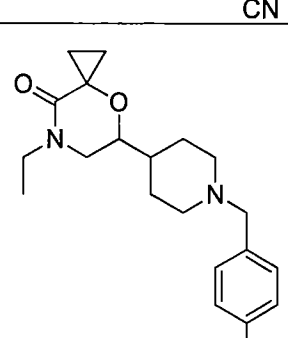
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

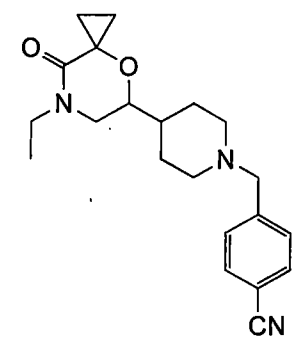
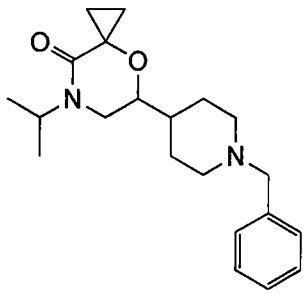
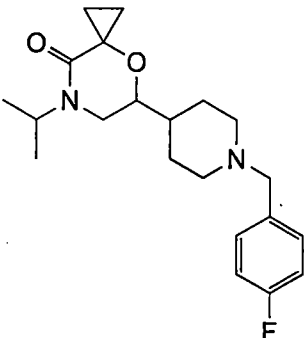
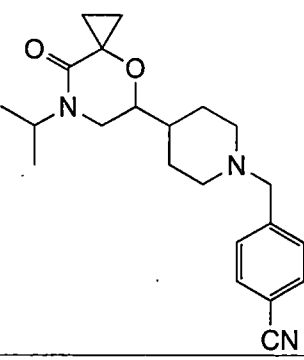
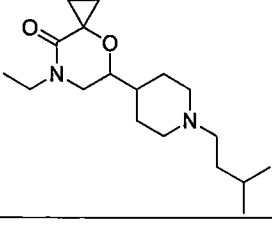
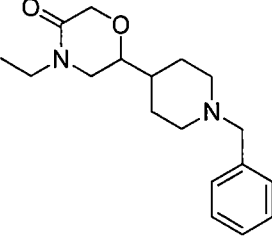
在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

實例	結構	化學名稱
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

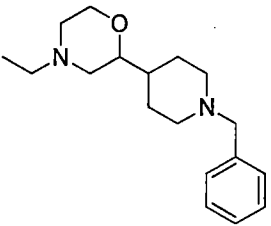
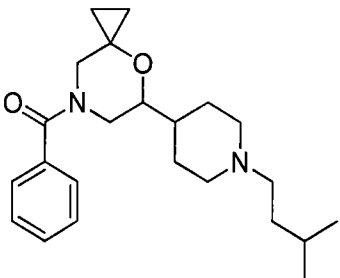
16		5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
21		6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉-3-酮
22		7-乙基-5-(1-異戊基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
23		(2S,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
24		(2S,6S)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
25		(2R,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮

26		(2R,6S)-6-(1- 苄基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
27		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
28		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
29		(2R,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
30		(2R,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

31		4-((4-((2R,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
32		4-((4-((2S,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
33		4-((4-((2R,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
34		4-((4-((2S,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

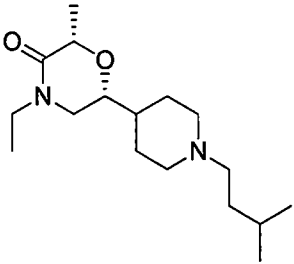
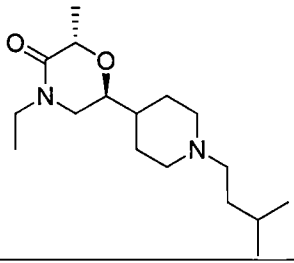
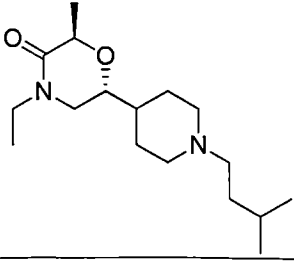
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)吡啶-1-基)甲基)苄腈
37		5-(1-苄基吡啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
38		5-(1-(4-氟苄基)吡啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)吡啶-1-基)甲基)苄腈
40		7-乙基-5-(1-異戊基吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
41		6-(1-苄基吡啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮

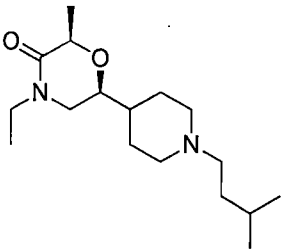
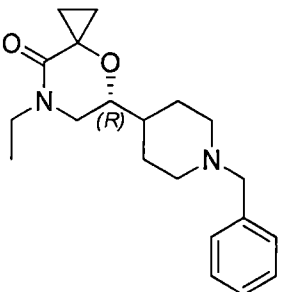
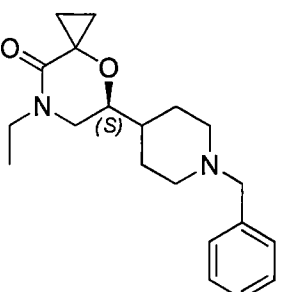
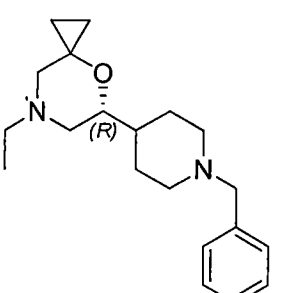
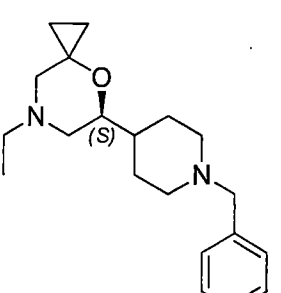
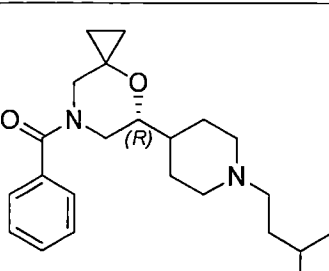
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
43		7-乙基-5-(1-苄乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
45		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
46		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
47		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
48		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
49		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉

50		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉
51		(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

17		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
18		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
19		(2R,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

20		(2R,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
52		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -8- 酮
53		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -8- 酮
54		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 烷
55		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 烷
56		(R)-5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -7- 基)(苄 基) 甲 酮

57		(S)-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
58		(R)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
59		(S)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
60		(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
61		(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0182】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中，

$R_{1'}$ 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

其中 $R_{1'}$ 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{11'}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11'}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{11}$ ；

另外， $R_{1'}$ 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中 $R_{1'}$ 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代： $-OR_{11}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{11}R_{11'}$ ；

其中 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{11''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0183】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中在 R_2 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12'}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、 $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}$ 、 $R_{12'}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)_2R_{12}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}$ 、 $R_{12'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{12}$ ；

另外， R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中在 R_2 中的該烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-OR_{12}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{12}R_{12'}$ ；

其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6}

烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、優選鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0184】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

除了在R₁ 或R₂中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：-OR₁₃、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和-NR₁₃R_{13'}；

其中R₁₃獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、和未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{13'} 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0185】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

除了在R₁ 或R₂中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、

-R₁₄、-OR₁₄、-NO₂、-NR₁₄R_{14'}、NR₁₄C(O)R_{14'}、-NR₁₄S(O)₂R_{14'}、
-S(O)₂NR₁₄R_{14'}、-NR₁₄C(O)NR_{14'}R_{14''}、-SR₁₄、-S(O)R₁₄、
S(O)₂R₁₄、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-C(O)OR₁₄、
-C(O)NR₁₄R_{14'}、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₄S(O)₂NR_{14'}R_{14''}和
C(CH₃)₂OR₁₄；

另外，其中除了在R₁或R₂中定義的那些之外，環烷基或非芳
香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中R₁₄、R_{14'}和R_{14''}係獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、
未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未
經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中R_{14''}選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆
烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構
物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳
的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的
形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0186】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實
施方式中並且關於本發明的任何實施方式的R_{1'}，

R_{1'}中的環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下
各項中的一種或多種取代的：鹵素、-R₁₁、-OR₁₁、-NO₂、
-NR₁₁R_{11'}、NR₁₁C(O)R_{11'}、-NR₁₁S(O)₂R_{11'}、-S(O)₂NR₁₁R_{11'}、
-NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、S(O)₂R₁₁、-CN、鹵代烷

基、鹵代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}'$ 、 R_{11}' 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{11}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0187】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_{11}' ，

R_{11}' 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或 $=\text{O}$ 取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0188】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_{11}' ，

R_{11}' 中的芳基，如果被取代，係被 $-\text{OR}_{11}$ 取代；其中該芳基係苯基並且 R_{11} 係經取代的或未經取代的甲基； R_{11} 較佳的是未經取代的甲基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0189】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_1 ，

R_1 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代： $-OR_{11}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{11}R_{11'}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0190】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、 $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)_2R_{12}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{12}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0191】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被



或=O取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0192】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的芳基，如果被取代，係被鹵素或-CN取代；其中芳基係苯基並且鹵素係氟；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0193】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代：-OR₁₂、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和-NR₁₂R_{12'}...

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0194】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的烷基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-OR_{13}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{13}R_{13'}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0195】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的環烷基、芳基或雜環基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)R_{14'}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)NR_{14'}R_{14'}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-S(O)R_{14}$ 、 $S(O)_2R_{14}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{14}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}$ 、 R_{14} 和
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{14}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0196】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的環烷基、芳基或雜環基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，還可以是被  或=O取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0197】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵素係氟、氯、碘或溴，較佳的是氟或氯；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0198】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵素係氟、氯、碘或溴，較佳的是氟或氯；更較佳的是氟：

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0199】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵代烷基係- CF_3 ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0200】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

鹵代烷氧基係- OCF_3 ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0201】 由於本發明旨在提供用作 σ_1 受體的配位基的化合物或化學相關系列的化合物，非常較佳的實施方式係其中選擇用作 σ_1 受體的配位基的化合物和尤其是具有表示為 K_i 的結合的化合物，該 K_i 係較的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ 。

【0202】 在以下內容中，使用了短語“本發明的化合物”。這將被理解為如上所述的根據本發明的根據通式 (I)、(I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 之任何化合物。

【0203】 由上述式 (I) 表示的本發明的該等化合物可以包括鏡像異構物（取決於手性中心的存在）或同分異構物（取決於多重鍵（例如，Z、E）的存在）。單一的同分異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物落入本發明範圍內。

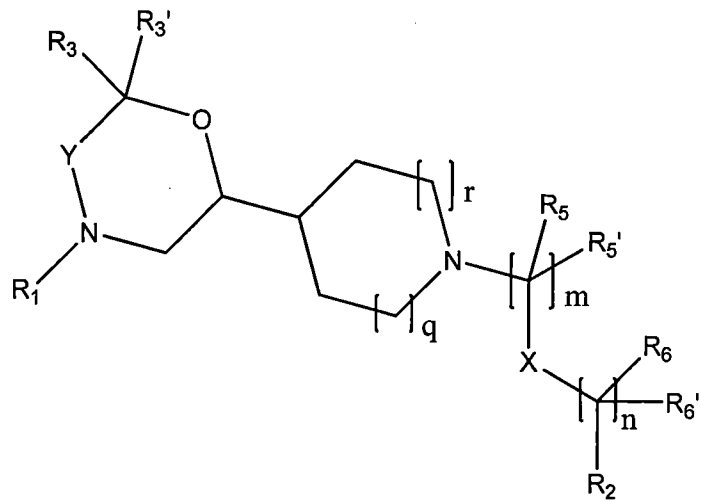
【0204】 出於清楚的目的，表現“根據式 (I) 之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、X、Y、q、R、m和n係如在詳細說明書中的說明中所定義的”（就如在申請專利範圍中發現的表述“如申請專利範圍第1至11項中任一項所定義的具有式 (I) 之化合物”）將係指“根據式 (I) 之化合物”，其中（還自所引用的申請專利範圍）應用了各自取代基 R_1 等的定義。此外，這還將意味著，儘管（尤其是關於申請專利範圍）還在說明書中定義的一個或多個放棄聲明（或在任何引用的申請專利範圍如例如申請專利範圍第1項中使用的）將適用於限定各自化合物。因此，在例如申請專利範圍第1項中發現的放棄聲明還將用於定義

“如申請專利範圍第1至11項中任一項所定義的具有式 (I) 之”
化合物。

【0205】 總之，該等方法描述於以下實驗部分。該等起始材料係可商購的或可以藉由常規方法來製備。

【0206】 本發明的較佳方面也是用於生產根據式 (I) 之化合物之方法。

【0207】 本發明的較佳方面係用於生產根據式 (I) 之化合物之方法，



(I)

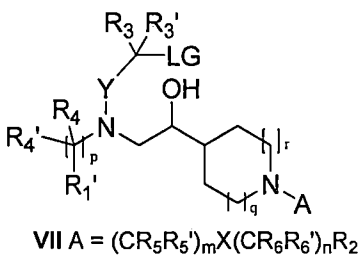
並且其中按照方案1至4，R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'}、m、n、q、R、X和Y係如在說明書中所定義的。

【0208】 在下面描述的所有方法和用途中，R₁、R_{1'}、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'}、m、n、p、q、R、X和Y的值係如在說明書中所定義的（除非另外說明），LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，附帶條件係當Y = CO時，它只能是氯或溴，W代表醛或另一個離去基團（例如鹵

素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)，P代表合適的保護基團（較佳Boc），P' 代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）。

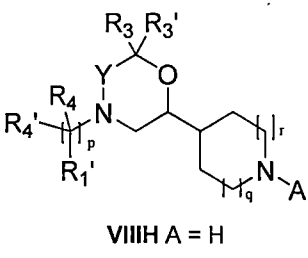
【0209】 本發明的較佳的實施方式係生產根據式 (I) 之化合物之方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'（具有式Ia之化合物），所述方法包括：

a) 具有式VII之化合物的分子內環化

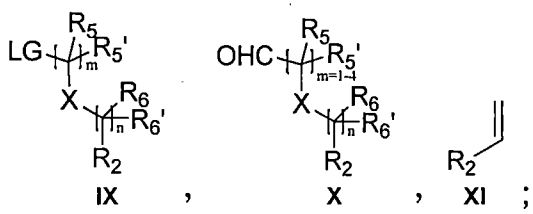


或

b) 具有式VIIIH之化合物

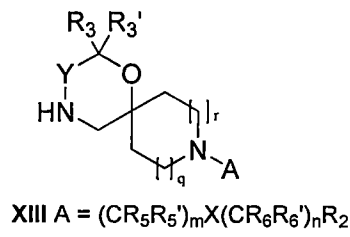


與具有式IX、X或XI之化合物進行反應，

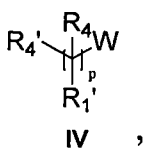


或

c1) 當Y係CH₂時，藉由具有式XIII之化合物



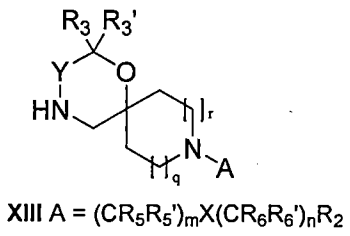
與具有式IV之化合物進行烷基化



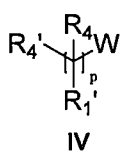
具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團，或可替代地藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物進行還原胺化反應，具有式IV之化合物係醛或酮，並且W係C(O)H或C(O)基團；

或

c2) 當Y係C(O)時，藉由具有式XIII之化合物

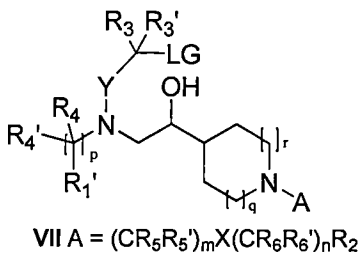


與具有式IV之化合物進行烷基化

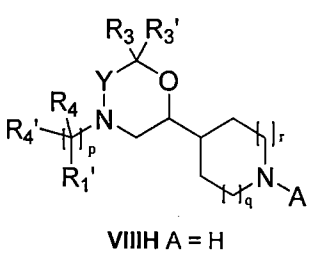


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團。

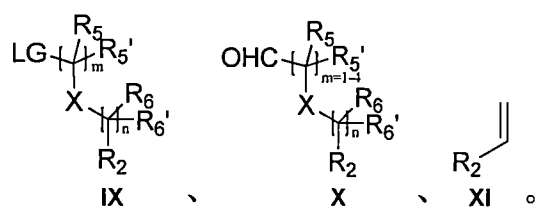
【0210】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}（具有式Ia之化合物），所述方法包括具有式VII之化合物的分子內環化



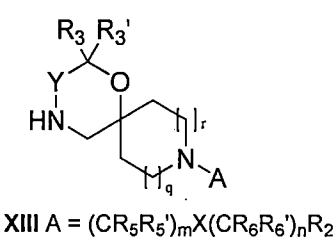
本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}（具有式Ia之化合物），所述方法包括具有式VIIIH之化合物



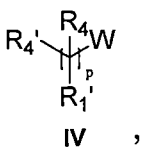
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應，



【0211】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}（具有式Ia之化合物）並且當Y係CH₂時，所述方法包括具有式XIII之化合物

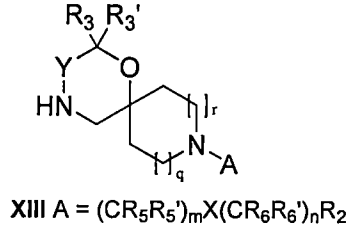


與具有式IV之化合物進行烷基化

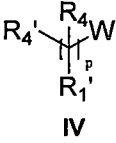


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團，或可替代地藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物的還原胺化反應，具有式IV之化合物係醛或酮並且W係C(O)H或C(O)基團。

【0212】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'} 並且Y係C(O)，所述方法包括具有式XIII之化合物



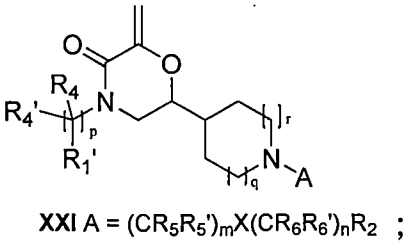
與具有式IV之化合物進行烷基化



具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團。

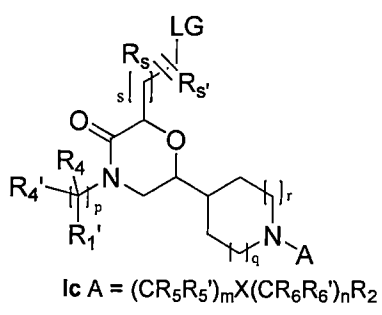
【0213】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}，Y代表CO並且R₃和R_{3'} 與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括

a) 具有式XXI之化合物的環丙烷化反應



或

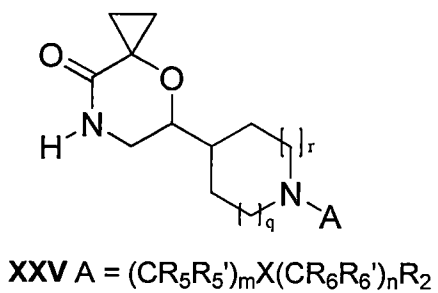
b) 將具有式Ic之化合物（其中s係1，並且R_s和R_{s'}係氫）



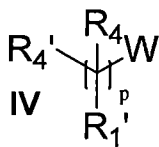
用在非質子溶劑中的強鹼，在適合的溫度下進行處理；

或

c) 具有式XXV之化合物

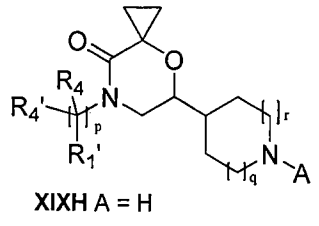


與具有式IV之化合物進行反應

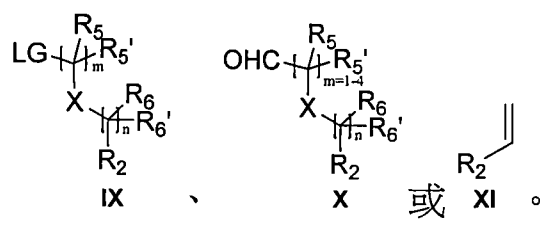


或

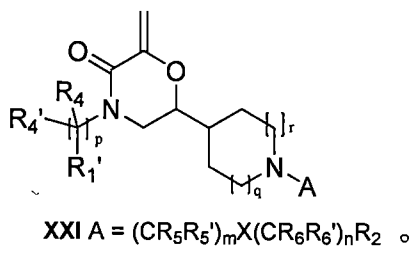
d) 具有式XIXH之化合物



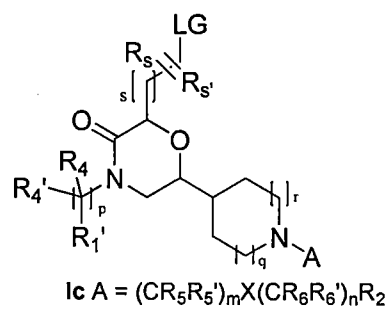
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應



【0214】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}，Y代表CO並且R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括具有式XXI之化合物的環丙烷化反應

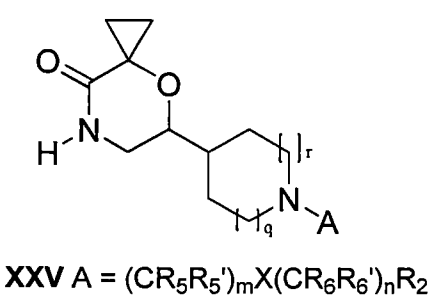


【0215】 本發明的另外的優選實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}，Y代表CO並且R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式Ic之化合物（其中s係1，並且R_s和R_{s'}係氫）

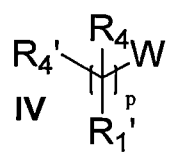


用在非質子溶劑中的強鹼，在適合的溫度下進行處理。

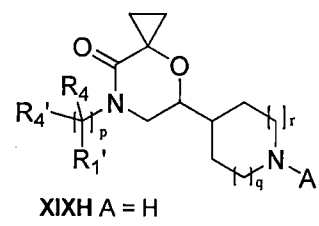
【0216】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}，Y代表CO並且R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式XXV之化合物



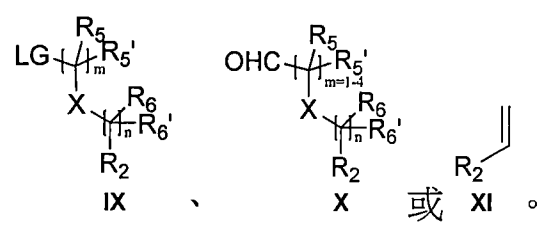
與具有式IV之化合物進行反應



本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}，Y代表CO並且R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式XIXH之化合物

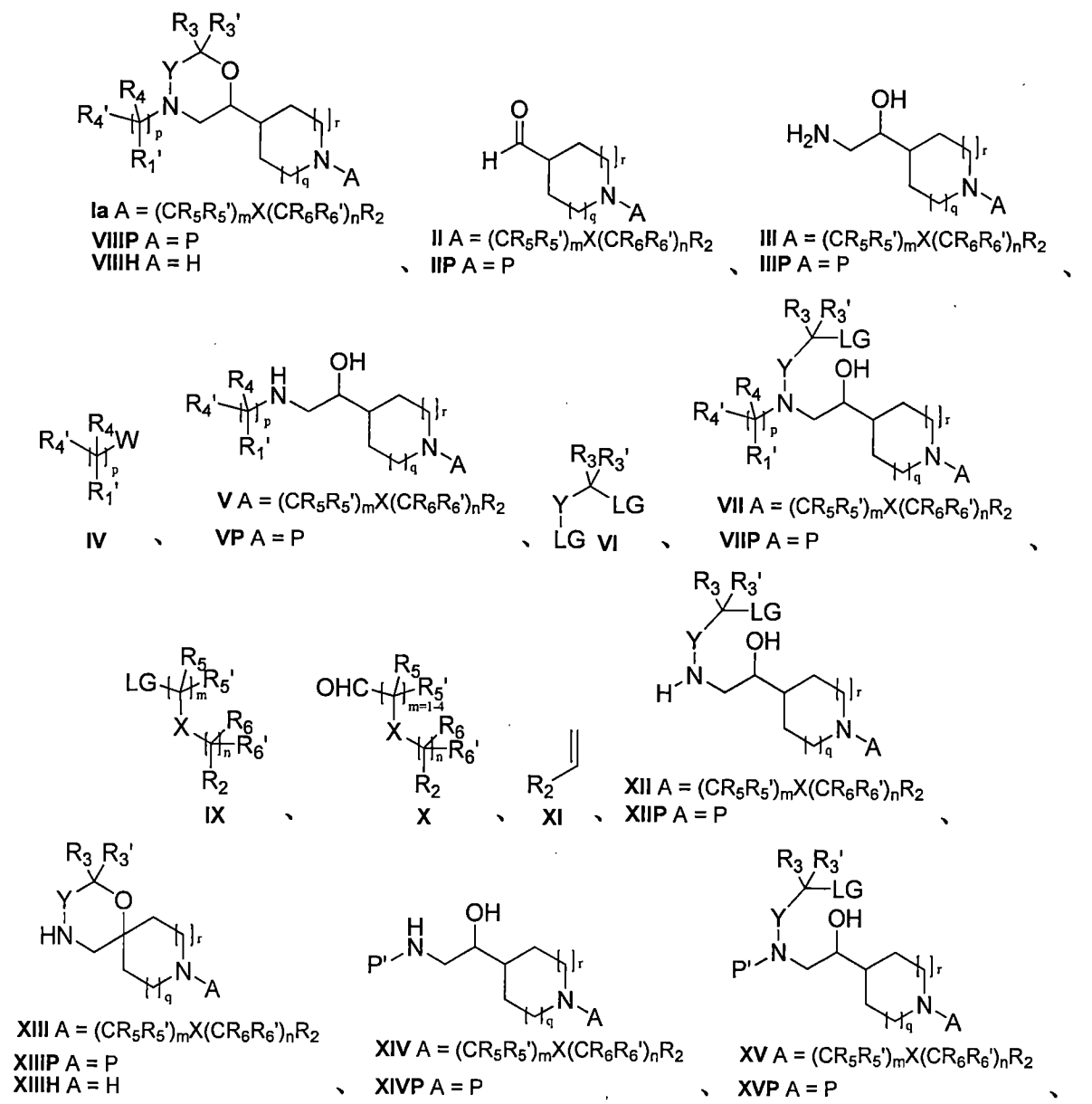


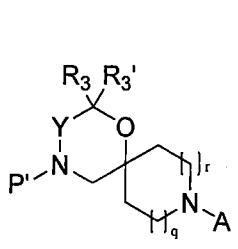
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應



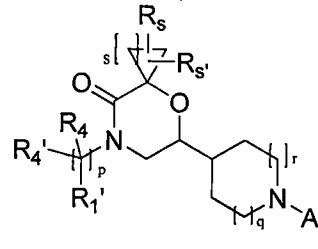
【0217】 在另一個具體實施方式中，具有式Ia、II、IIP、III、IIIP、IV、V、VP、VI、VII、VIIP、VIIIP、VIIIH、IX、X、XI、XII、XIIP、XIII、XIIIP、XIIIH、XIV、XIVP、XV、XVP、XVI、XVIP、XVIH、Ib、XVIIP、XVIIH、Ic、XVIIIP、Id、XIXP、XIXH、Ie、XXP、XXH、XXI、XXIP、XXIH、XXII、XXIIP、XXIIH、

XXIII、XXIIIP、XXIIIH、XXIV、XXIVP、XXIVH、XXV、XXVP、
XXVH、If、XXVIP、XXVIH、XXVIIa、XXVIIb、XXVIIc、Ig、
XXVIIIIP、XXVIIIH、Ih、XXIXP、XXIXH、Ii、XXXP、XXXH、
XXXI、XXXIP、XXXIH、XXXII、XXXIIP、XXXIIH、XXXIII、
XXXIIIP、XXXIIIH、XXXIV、XXXIVP、XXXIVH、XXXV、Ij、
XXXVIP或XXXVIH之化合物

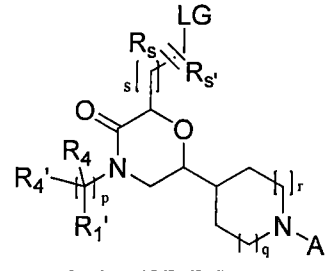




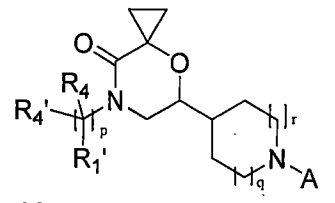
XVI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIP A = P
XVIH A = H



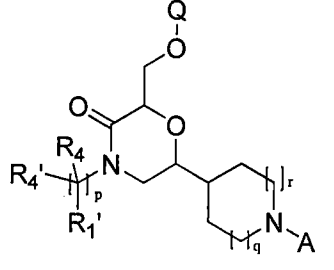
Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P
XVIH A = H



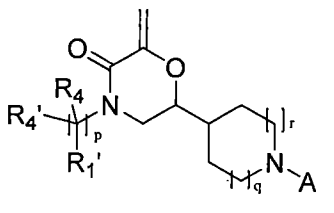
Ic A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P



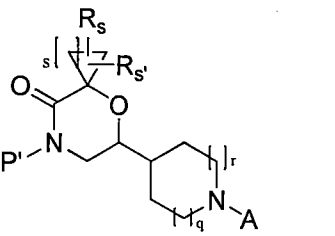
Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIXP A = P
XIXH A = H



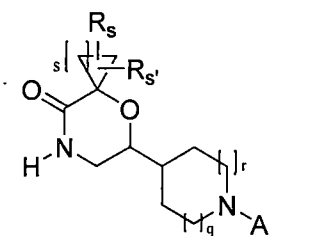
Ie A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXP A = P
XXH A = H



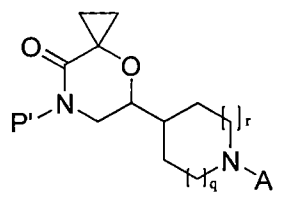
XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIP A = P
XXIH A = H



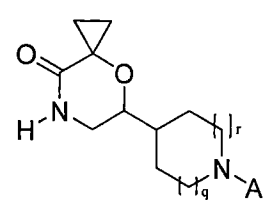
XXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIP A = P
XXIIH A = H



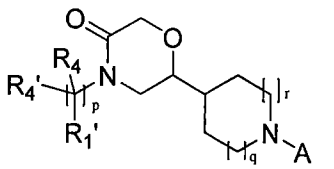
XXIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIIP A = P
XXIIH A = H



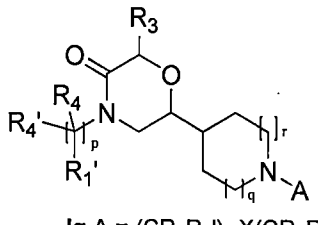
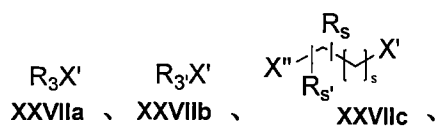
XXIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIVP A = P
XXIVH A = H



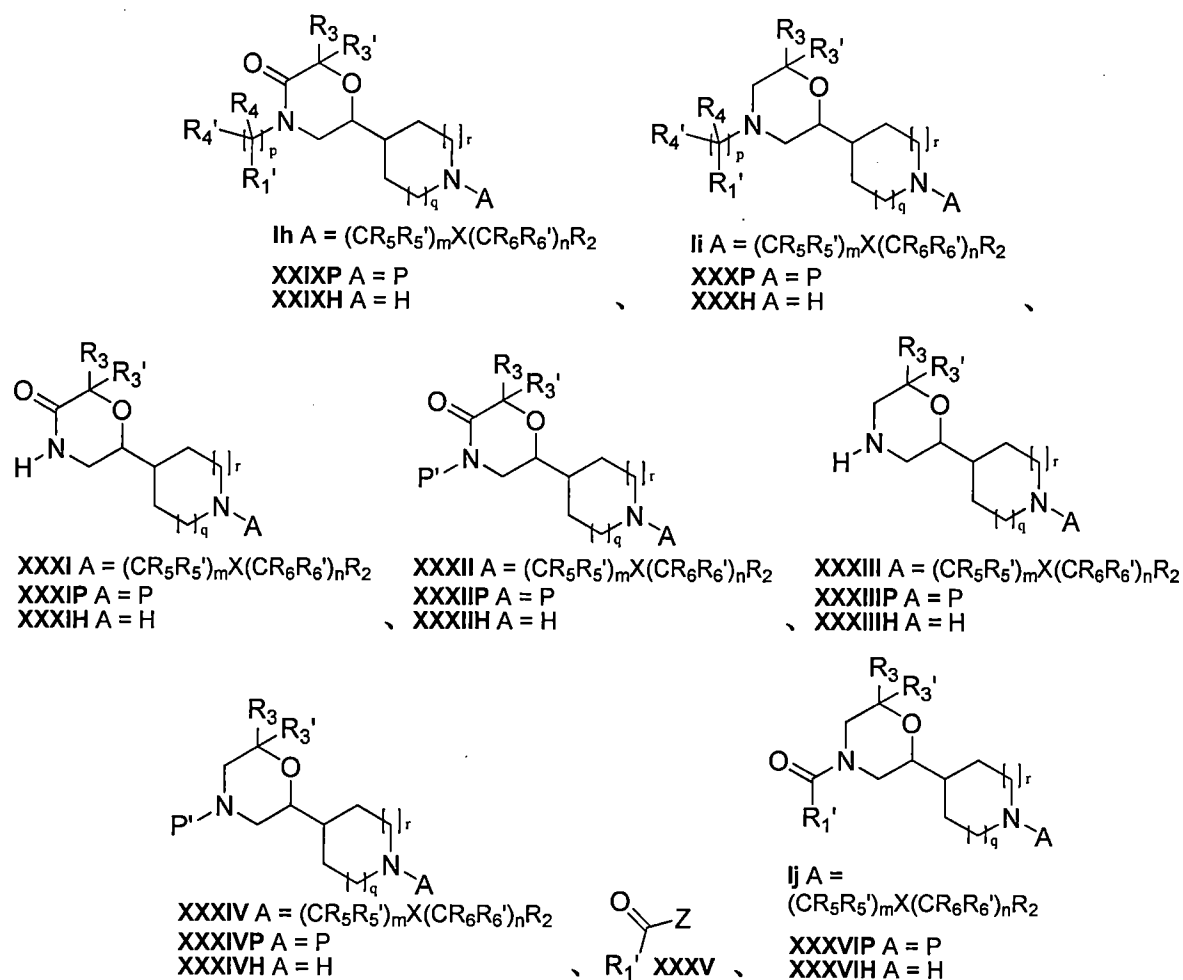
XXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVP A = P
XXVH A = H



If A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVIP A = P
XXVIH A = H



Ig A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVIIIP A = P
XXVIIH A = H



被用於製備具有式 (I) 之化合物。

【0218】 獲得的反應產物可以（如果希望的話）藉由常規方法純化，例如結晶作用和層析法。在用於製備本發明的化合物的以上所述的方法產生立體異構物的混合物的情況下，該等同分異構物可以藉由常規技術（例如製備型層析法）進行分離。如果存在手性中心，可以將化合物製備成外消旋形式，或單個的鏡像異構物可以藉由鏡像特異性合成或藉由拆分來製備。

【0219】 本發明的化合物的較佳的藥學上可接受的形式係結晶形式，包括在藥物組成物中的這樣的形式。在本發明的化合物的鹽以及溶劑化物的情況下，另外的離子和溶劑部分必須也是無毒的。本發明的該等化合物可以呈現不同的多晶形式，目的是本

發明涵蓋所有該等形式。

【0220】 本發明的另一個方面係指藥物組成物，該藥物組成物包括如上所述的根據本發明的根據通式I的化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構物以及藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物。因此，本發明提供了藥物組成物，該等藥物組成物包括一種本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽或立體異構物，連同藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物，用於向患者給予。

【0221】 藥物組成物的實例包括用於口服、局部給予或腸胃外給予的任何固體（片劑、丸劑、膠囊、顆粒等）或液體（溶液、懸浮液或乳液）組成物。

【0222】 在較佳的實施方式中，藥物組成物處於口服形式，要麼是固體要麼是液體。用於口服給予的合適的劑型可以是片劑、膠囊、糖漿或溶液並且可以包含本領域已知的常規賦形劑例如結合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、黃蓍膠、或聚乙烯吡咯啶酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨糖醇或甘胺酸；壓片潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩解劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、澱粉乙醇酸鈉或微晶纖維素；或藥學上可接受的濕潤劑例如月桂醯硫酸鈉。

【0223】 固體口服組成物可以藉由混合、填充或壓片的常規方法來製備。採用大量的填充劑，重複的混合操作可以用來在那些組成物中分配活性劑。這樣的操作在本領域中係常規的。該等片劑可以例如藉由以下方式製備：藉由濕法或乾法造粒並視情況根據在正常的藥學實踐中熟知的方法（具體是使用腸溶包衣）來

塗覆。

【0224】 藥物組成物還可以被適配用於腸胃外給予，例如以適當單位劑型的無菌溶液、懸浮液或凍乾產品。可以使用適當的賦形劑，例如膨脹劑（bulking agent）、緩衝劑或表面活性劑。

【0225】 所提到的配製物將使用標準方法（例如在西班牙和美國藥典以及類似的參考文獻中描述或提及的那些）來製備。

【0226】 本發明的化合物或組成物的給予可以是藉由任何合適的方法，例如靜脈內輸注、口服製劑、以及腹膜內和靜脈內給予。因為用於患者的方便性和有待治療的疾病的慢性特性，口服給予係較佳的。

【0227】 通常，本發明的化合物的有效給予量將取決於所選擇的化合物的相對功效，正在進行治療的失調的嚴重性和患者的體重。然而，活性化合物將典型地被給予一天一次或多次，例如每天1、2、3或4次，其中典型的總的每日劑量在從0.1至1000 mg/kg/天的範圍內。

【0228】 本發明的化合物和組成物可以與其他藥物一起使用以提供聯合治療。其他藥物可以形成相同組成物的一部分，或可作為單獨的組成物提供用於在相同時間或在不同時間給予。

【0229】 本發明的另一個方面係指本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或同分異構物在藥物的製造中的用途。

【0230】 本發明的另一個方面係指根據以上所述根據通式I的本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽或同分異構物，作為

用於治療疼痛的藥物。較佳的是，疼痛係中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏。這可以包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

【0231】 本發明的另一個方面係指本發明的化合物在製造用於治療或預防疼痛的藥物中之用途。

【0232】 在較佳的實施方式中，疼痛選自中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏，還較佳的是包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

【0233】 本發明的另一個方面涉及治療或預防疼痛之方法，該方法包括向對這樣的治療有需要的患者給予治療有效量的如上所定義的化合物或其藥物組成物。在該等疼痛中，可以被治療的綜合症係中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏，而這也可以包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

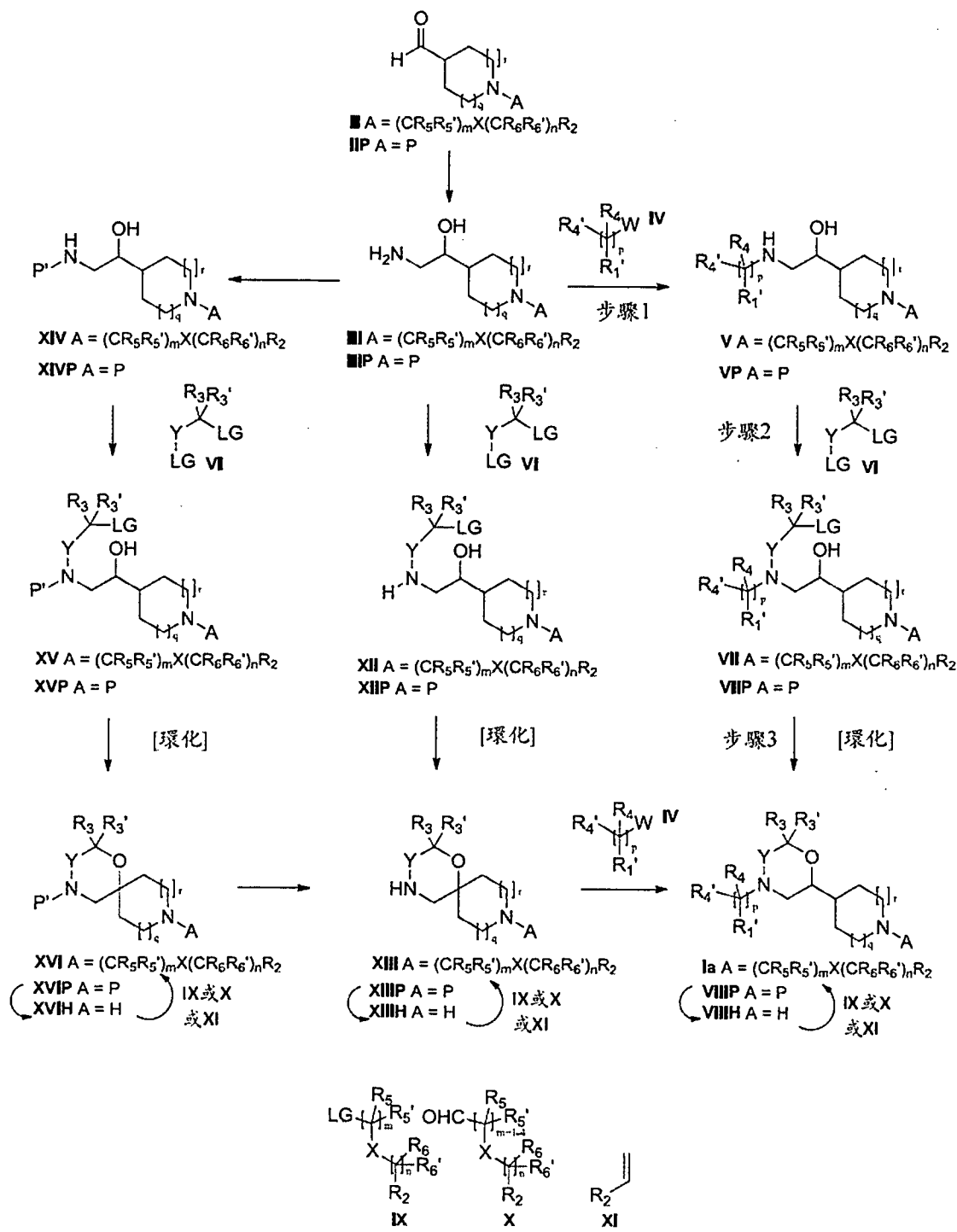
【0234】 下文借助於實例來闡述本發明。僅以舉例的方式給出該等例證，並且不限制本發明的總體精神。

一般實驗部分（合成和分析的方法和設備）

方案1：

描述了用於製備具有通式 (I) 之化合物（其中 R_1 係 $-(CR_4R_4')_pR_1'$ （具有式 Ia 之化合物））的 4-步驟方法，該方法起始

於具有式II之化合物，如在以下方案中示出：



方案1

其中R₁'、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、R₆、R₆'、X、Y、m、n、p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，

LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，附帶條件係當 $Y=CO$ 時，它只能是氯或溴，W代表醛或另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），並且P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）。

如下所述進行該3-步驟方法：

步驟1：藉由具有式III之化合物與具有式IV之化合物進行反應來製備具有式V之化合物，其中W可以具有不同的性質並且將應用不同的反應條件：

a) 當W代表離去基團例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯時，化合物IV係烷基化劑。烷基化反應係在合適的溶劑例如ACN、二氯甲烷、1,4-二噁啉或二甲基甲醯胺中；在無機鹼例如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 或有機鹼例如三乙胺或二異丙基乙胺的存在下；在合適的溫度（包括在室溫和回流溫度之間）下進行，或可替代地，反應可以在微波反應器中進行。另外，可以使用活化劑例如NaI。

b) 可替代地，化合物IV可以是醛或酮，其中W代表 $C(O)-H$ 或 $C(O)$ 基團。具有式III之化合物和具有式IV之化合物之間的還原胺化反應係在還原試劑（較佳三乙醯氧基硼氫化鈉）的存在下，在非質子溶劑（較佳四氫呋喃或二氯乙烷）中，視情況在酸（較佳乙酸）的存在下進行。

步驟2：具有式VII之化合物係藉由使具有式V之化合物與具有

式VI之化合物進行反應來製備的。取決於Y的含義，具有式VI之化合物可以是不同性質的並且將應用不同的反應條件：

a) 當Y代表CO時，VI係醯化劑。醯化反應係在適當的溶劑（例如二氯甲烷或者乙酸乙酯-水混合物）中；在有機鹼（例如三乙胺或二異丙基乙胺）或無機鹼（例如 K_2CO_3 ）的存在下；並且在適合的溫度（較佳的是包括在 $-78^\circ C$ 和室溫之間）下進行。

b) 當Y代表 CH_2 時，VI係烷基化劑。烷基化反應可以在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係離去基團。在烷基化反應之前，存在的OH基團可能需要保護。

步驟3：具有式VII之化合物的分子內環化給出具有式Ia之化合物。環化反應係在適當的溶劑（例如四氫呋喃）中；在強鹼（例如三級丁醇鉀或氫化鈉）的存在下；並且在適合的溫度（包括在 $-78^\circ C$ 和回流溫度之間，較佳冷卻）下進行。

【0235】 可替代地，基團 $-(CR_5R_{5'})_mX(CR_6R_{6'})_nR_2$ 可以在合成的最後步驟中藉由使具有式VIIIH之化合物與具有式IX、X或XI之化合物進行反應來摻入，如方案1中所示。具有式VIIIH之化合物藉由使具有式VIIP之化合物去保護而獲得，其中P代表合適的保護基團，較佳Boc（三級丁氧基羰基）。當保護基團係Boc時，去保護可以藉由添加強酸例如HCl的溶液，在適當的溶劑例如二乙醚、1,4-二噁呋或甲醇，或使用在二氯甲烷中的TFA來進行。具有式VIIP之化合物係按照對於式Ia之化合物的合成所描述的相同的順序，從具有式IIIP的化合物製備而來。

【0236】 具有式VIIIH之化合物（或適當的鹽例如三氟乙酸鹽或鹽酸鹽）和具有式IX之化合物之間的烷基化反應係在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係離去基團。

【0237】 具有式VIIIH之化合物（或適當的鹽）和具有式X之化合物之間的還原胺化反應係在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係C(O)-H基團。

【0238】 具有通式VIIIH之化合物和具有式XI之化合物之間的縮合反應較佳在適當的溶劑如乙醇、異丙醇、正丁醇或2-甲氧基乙醇中，視情況在有機鹼如三乙胺或二異丙基乙胺的存在下，在包括在室溫和回流溫度之間（較佳加熱）的合適溫度下進行，或者可替代地，反應可以在微波反應器中進行。

【0239】 在另一個可替代的方法中， $-(CR_4R_4')_pR_1'$ 取代基可以稍後藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物的反應摻入序列中。取決於Y的含義，W可以是不同性質的並且將應用不同的反應條件：

a) 當Y係 CH_2 時，化合物IV係烷基化劑並且W代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。烷基化反應在上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行。

【0240】 可替代地，化合物IV可以是醛或酮，其中W代表

C(O)-H或C(O)基團。還原胺化反應在上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行。

b) 當Y係C(O)時，化合物IV係烷基化劑並且W代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。這種烷基化反應係在非質子溶劑（較佳二甲基甲醯胺）中，在無機鹼例如NaH的存在下，在合適的溫度（較佳在室溫）下進行。

【0241】 合成具有式XIII之化合物係按照與對於具有式Ia之化合物的合成所描述的類似的順序，但是用具有式III之化合物直接進行步驟2。可替代地，當Y係C(O)時，具有式XIII之化合物可以藉由具有式XIIIP之化合物（從具有式XIIIP之化合物製備而來，其中P代表合適的保護基團）與具有式IX、X或XI之化合物的反應來製備，如上所述。

【0242】 另外，具有式XIII之化合物可以從具有式XVI之化合物製備，其中P' 代表鄰位的保護基團。當Y係C(O)時，P'係較的是4-甲氧基苄基基團，並且去保護反應係用硝酸銻銨在適合的溶劑（例如ACN-水的混合物）中進行或藉由在TFA或鹽酸中加熱進行。當Y係-CH₂-時，P'係較的是4-甲氧基苄基或苄基基團，並且去保護反應係較的是藉由在氫氣氣氛和金屬催化（較佳藉由使用鈀而不是木炭作為催化劑），在適合的溶劑（例如甲醇或乙醇，視情況在酸（例如乙酸或鹽酸）的存在下氫化來進行。

【0243】 按照與對於具有式Ia之化合物的合成所描述的類似的順序，從具有式XIV之化合物合成具有式XVI之化合物。對具有式III之化合物中存在的胺基進行保護以製備具有式XIV之化合物

係按照文獻中描述的常規方案來執行。

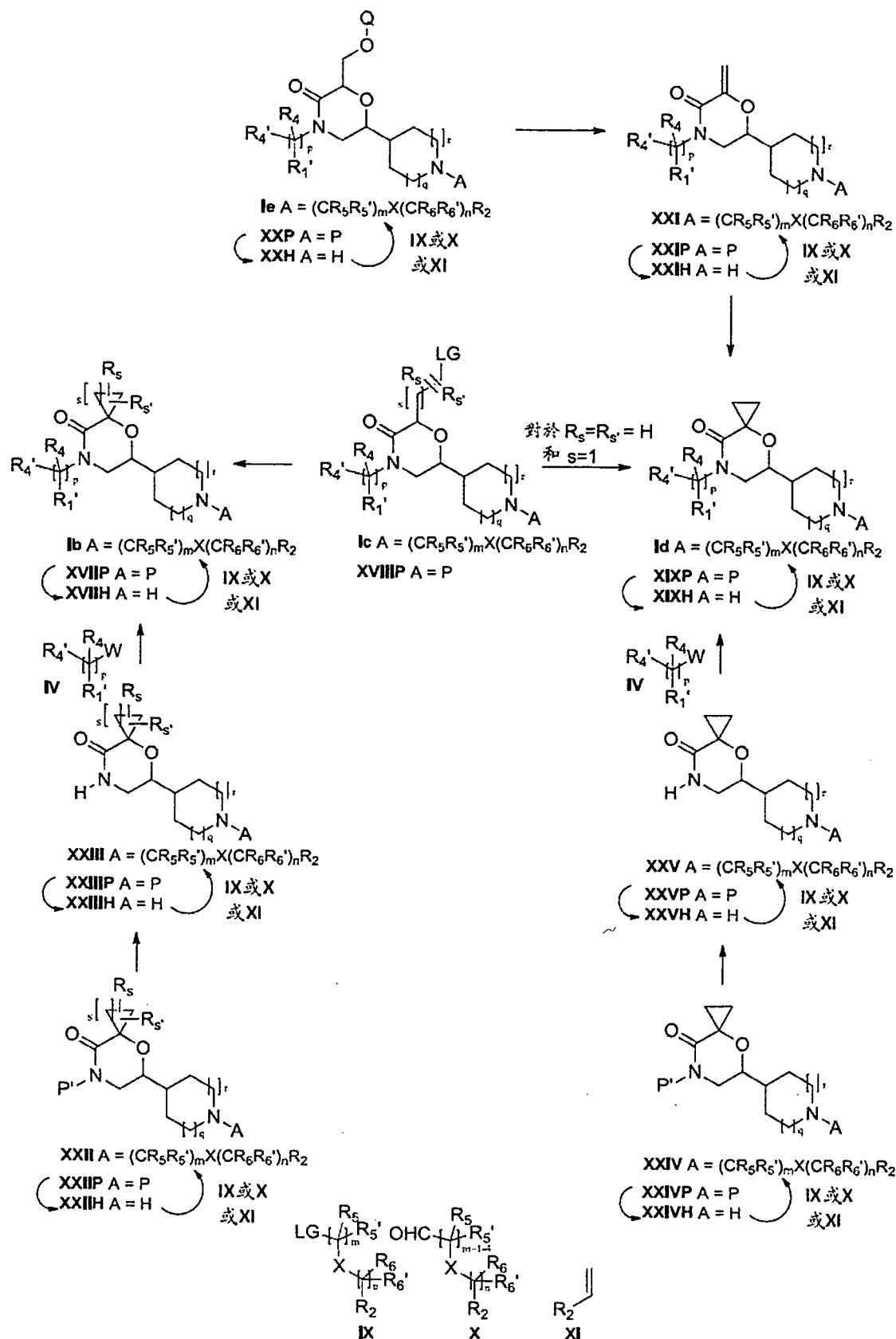
【0244】 可替代地，如上所述，具有式XVI之化合物可以藉由具有式XVIIH的化合物（從具有式XVIP的化合物製備而來，其中P代表合適的保護基團）與具有式IX、X或XI之化合物反應來製備。

【0245】 具有式III之化合物可以按照文獻目錄中描述的幾種方法從具有式II之化合物製備，例如與硝基甲烷反應，接著進行還原反應（即WO 2013/50448 A1，製備S）或與二乙基氰化鋁反應，接著進行還原反應（即WO 2006/113837 實例 118.a.ii&iii和 WO 2006/81289 實例 19.a&b）。

【0246】 具有通式II、IIP、IV、VI、IX、X和XI之化合物（其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、LG、W、X、Y、m、n、p、q和r具有如上文所定義的含義）係可商購的或可以藉由在文獻目錄中描述的常規方法來製備。

方案2

如在以下方案中描述的，可以進行具有通式 (I) 之化合物（其中Y代表CO，並且 R_3 和 R_3' 與連接的C-原子合起來形成環烷基（具有式Ib之化合物））的製備：



方案2

其中 R_1' 、 R_2 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 X 、 Y 、 m 、 n 、

p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，s代表1、2、3或4， R_s 和 $R_{s'}$ 代表氫或烷基，LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，W代表另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基），並且Q代表甲基或苄基。

【0247】 具有式Ib之化合物可以藉由在適合的溫度（較佳冷卻）下，在非質子溶劑（例如四氫呋喃）中，用強鹼（例如二異丙基醯胺鋰或三級丁醇鉀）處理，從具有式Ic之化合物製備。並且類似地，具有式Id之化合物（其中 $R_s=R_{s'}=H$ 並且 $s=1$ ）可以在相同的反應條件下從具有式Ic之化合物製備。

【0248】 可替代地，具有式Id之化合物可以從具有式XXI之化合物製備。環丙烷化反應係使用合適的甲基轉移試劑（例如三甲基氧化銻碘化物或三甲基碘化銻），在適合的非質子溶劑（例如二甲亞碲）中，並且在強鹼（例如氫化鈉或三級丁醇鉀）的存在下，在適合的溫度（較佳的是包括在室溫和60°C之間）下進行。可替代地，可以使用典型的西蒙斯-史密斯（Simmons-Smith）反應條件，包括在合適的非質子溶劑（例如乙醚）中，用二碘甲烷、鋅來源（例如鋅-銅、碘化鋅或二乙基鋅）處理具有式XXI之化合物。

【0249】 具有式XXI之化合物可以從具有式Ie之化合物製備，其中Q代表甲基或苄基。消除反應在鹼（例如三級丁醇鉀）的存在下，在適合的溶劑（例如四氫呋喃）中進行。

【0250】 在另一個替代的方法中， $-(CR_4R_{4'})_pR_{1'}$ 取代基可以

稍後在合成中摻入。因此，按照在方案1中描述的用於從具有式XIII之化合物製備具有式Ia之化合物的反應條件，具有式Ib和Id之化合物可以分別從具有式XXIII和XXV之化合物製備。按照在方案1中描述的條件，具有式XXIII和XXV之化合物可以分別從合適的受保護的先質XXII和XXIV製備。

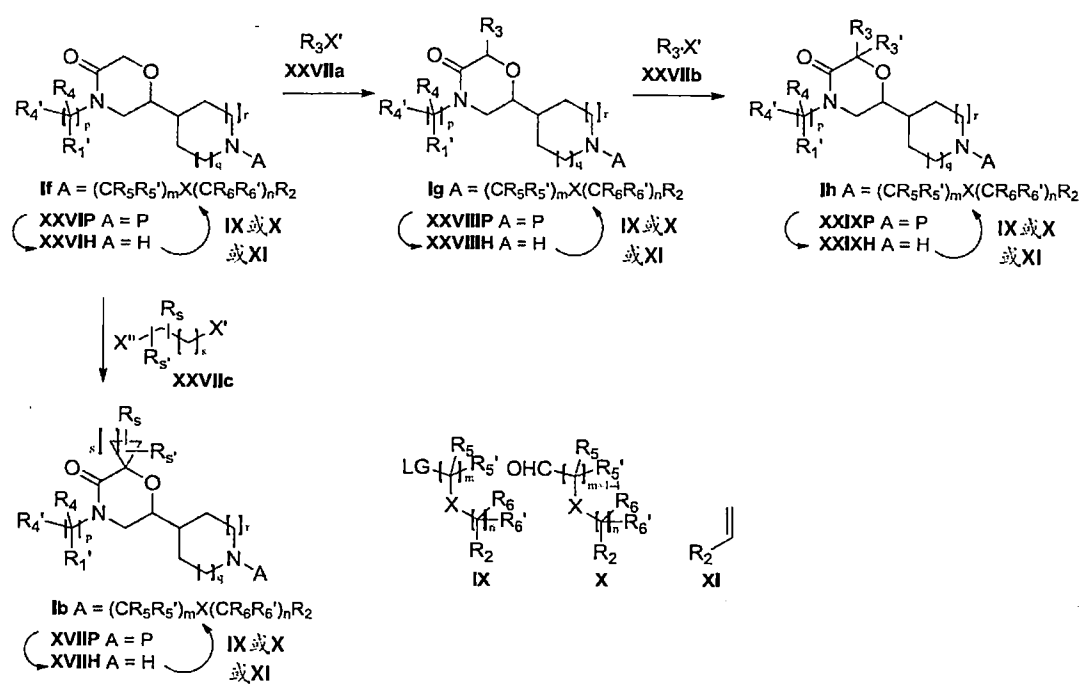
【0251】 另外，如在方案1中描述的用於製備具有式Ia之化合物，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ 可以在合成的最後步驟摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ib和Id之化合物。

【0252】 使用合適的起始材料，具有通式Ic和Ie之化合物可以藉由在方案1中描述的程序從具有式V之化合物來製備。使用相應的受保護的起始材料，按照在方案2中對於製備具有式Ib和Id之化合物所描述的程序可以製備具有通式XXII和XXIV之化合物。

方案3和方案4

如下面在方案3和4中描述的，也可以從具有式(I)之其他化合物起始來製備具有式(I)之化合物。

【0253】 具有式Ib、Ig和Ih之化合物可以從具有式If之化合物製備，如在方案3中所示



方案3

其中 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 X 、 m 、 n 、 p 、 q 和 r 具有如上文對於具有式 (I) 之化合物定義的含義， s 代表1、2、3或4， R_5 和 R_5' 代表氫或烷基， LG 、 X' 和 X'' 各自代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，並且 P 代表合適的保護基團（較佳Boc）。

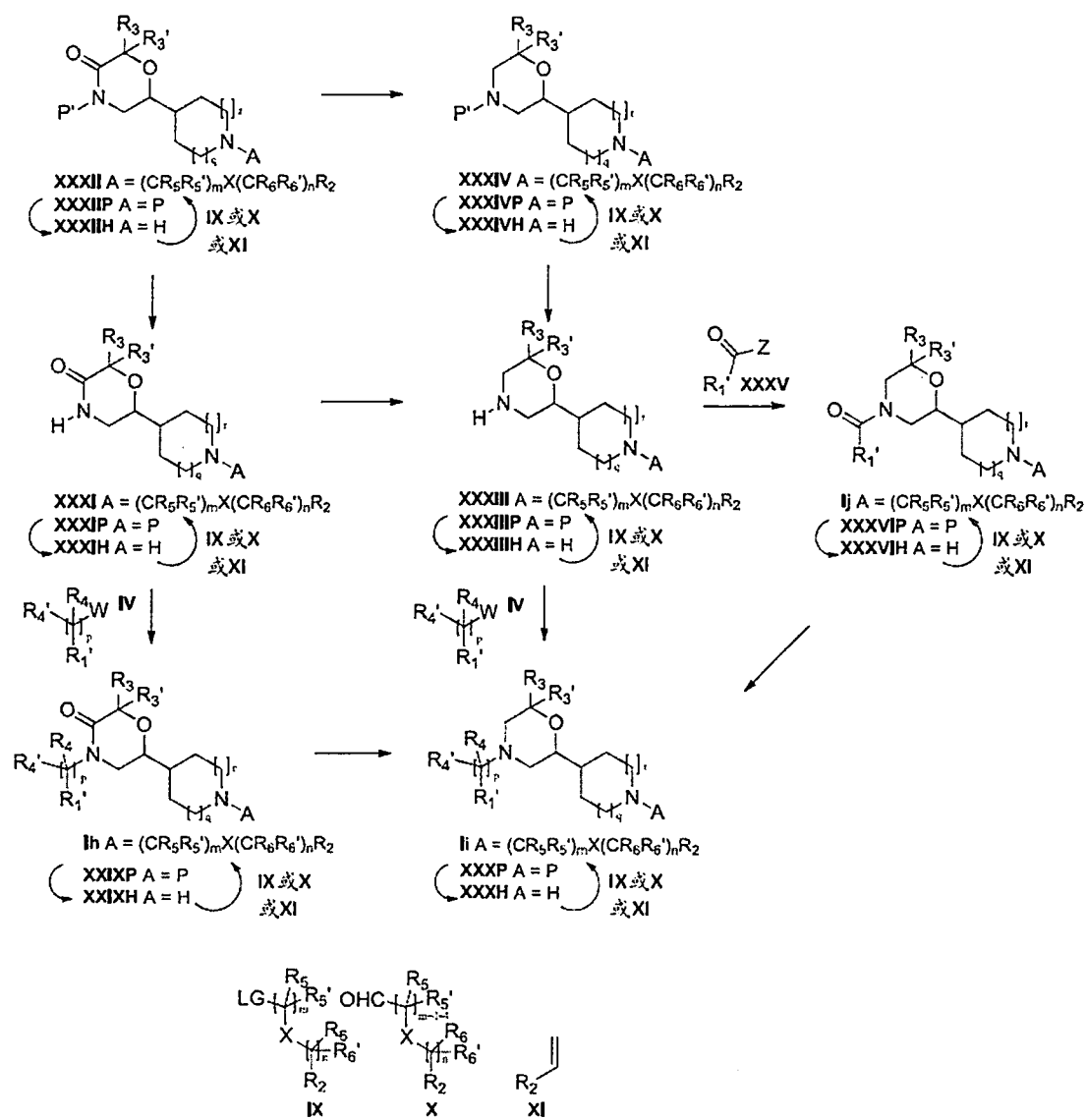
【0254】 具有式Ig的化合物可以藉由以下方法來製備：在合適的溫度（較佳包括在-78°C和室溫之間）下，在非質子溶劑（例如四氫呋喃）中，在強鹼（例如二異丙基醯胺鋰或三級丁醇鉀）的存在下，用具有式XXVIIa之烷基化劑處理具有式If之化合物。可以在相同的反應條件下進行第二烷基化以製備具有式Ih的化合物。作為在方案2中描述的用於製備具有式Ib之化合物的程序的替代，藉由使具有式If之化合物與具有式XXVIIc之烷基化劑進行反應，類似的雙-烷基化方法可以用於製備具有式Ib之化合物。

【0255】 另外，在方案1中描述的用於製備具有式Ia之化合物的反應條件下，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_{5'})_mX(CR_6R_{6'})_nR_2$ 可以在合成的最後步驟中摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ib、If、Ig和Ih之化合物。

【0256】 使用合適的起始材料，具有通式If和Ig之化合物可以藉由在方案1中描述的程序來製備。

【0257】 具有通式XXVIIa、XXVIIb和XXVIIc之化合物（其中 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_s 、 $R_{s'}$ 、 X' 、 X'' 和s具有如上所定義的含義）係可商購的或者可以藉由文獻目錄中描述的常規方法製備。

【0258】 方案4顯示了從具有式 (I) 之化合物（其中Y係C(O)）製備具有式 (I) 之化合物（其中Y係CH₂）：



方案4

其中R₁'、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、R₆、R₆'、X、m、n、p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，W代表醛或另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），並且P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）並且Z代表OH或鹵素（較佳溴或氯）。

【0259】 在適合的溫度（包括在室溫和回流溫度之間，較佳加熱）下，在適當的溶劑（例如四氫呋喃或乙醚）中，使用合適的還原劑（例如氫化鋁鋰、硼烷-四氫呋喃錯合物或硼烷-二甲基硫醚錯合物），可以進行具有式Ih或Ij的化合物的還原反應以產生具有式II之化合物。

【0260】 還可以在合適的先質（具有式XXXI或XXXII之化合物）或受保護的衍生物（具有式XXIXP、XXXIP或XXXIIP或XXXVIP之化合物，其中A=P）上進行還原反應。當P代表Boc時，硼烷係較佳的還原劑。

【0261】 具有通式Ih的化合物可以使用合適的起始材料藉由在方案1至3中描述的程序來製備，或它們可以從具有式XXXI或XXXII之化合物製備。具有式XXXII之化合物的去保護作用以給出具有式XXXI之化合物和隨後與具有式IV之化合物反應以產生具有式Ih的化合物係按照在方案1中所描述的程序來進行。

【0262】 具有通式XXXI和XXXII之化合物可以使用合適的起始材料根據在方案1中描述的程序來製備。

【0263】 因此，按照類似的程序，具有通式II之化合物可以從具有式XXXIII或XXXIV之化合物製備。

【0264】 具有式Ij的化合物係藉由使具有式XXXIII之化合物與具有式XXXV之醯化劑進行反應來製備。當Z係鹵素時，反應係在適當的溶劑（例如二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯、或乙酸乙酯-水混合物）中；在有機鹼（例如三乙胺或二異丙基乙胺）或無

機鹼（例如 K_2CO_3 ）的存在下；並且在適合的溫度（較佳的是包括在 $0^\circ C$ 和室溫之間）下進行。另外，可以使用活化劑（例如4-二甲基胺基吡啶）。

【0265】 當Z係OH時，視情況在1-羥基苯并三唑的存在下，視情況在有機鹼例如*N*-甲基咪啉或二異丙基乙基胺的存在下，在合適的溶劑例如二氯甲烷或二甲基甲醯胺中，並且在合適的溫度下，較佳的是在室溫下，醯化反應使用合適的偶聯試劑例如*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳二亞胺（EDC）、二環己基碳二亞胺（DCC）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物（HATU）或*N,N,N*'-四甲基-*O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽（HBTU）來進行。

【0266】 另外，如在方案1中對於製備具有式Ia之化合物所描述的，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ 可以在合成的不同階段摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ih、Ii和Ij的化合物。

【0267】 此外，還可以在標準實驗條件下，使用在有機化學中熟知的反應，在一個或若乾個步驟中，藉由官能團的合適的轉化反應，從具有式（I）之其他化合物起始來獲得本發明的某些化合物。

【0268】 另外，藉由手性製備型HPLC或藉由非鏡像異構物鹽的結晶或共結晶，顯示手性的具有式I的化合物還可以藉由具有式I的外消旋化合物的拆分來獲得。可替代地，使用任何合適的中間體，拆分步驟可以在前一個階段進行。

【實例】

中間體和實例

在實例中使用下列縮寫：

ACN：ACN

AcOH：乙酸

Boc：三級丁氧基羰基

CAN：硝酸銻鉍

Conc：濃縮的

DCM：二氯甲烷

DMF：二甲基甲醯胺

EX：實例

h：小時

HPLC：高效液相層析

INT：中間體

MeOH：甲醇

MS：質譜法

Min.：分鐘

Quant：定量

Ret.：保留

r.t. : 室溫

Sat : 飽和的

s.m. : 起始材料

TFA : 三氟乙酸

THF : 四氫呋喃

Wt : 重量

使用以下方法獲得HPLC-MS數據 :

柱 : Kinetex EVO 50 x 4.6 mm 2.6 μ m

溫度 : 40°C

流速 : 2.0 mL/min

梯度 : NH_4HCO_3 pH 8 : ACN (95 : 5)---0.5 min---(95 : 5)---6.5 min---(0 : 100)---1 min---(0 : 100)

大約溶解的樣品 1 mg/mL 於 NH_4HCO_3 pH 8/ACN 中

可替代地 , 在一些情況下使用方法B :

方法B

柱 : Kinetex EVO 50 x 4.6 mm 2.6 μ m

溫度 : 40°C

流速 : 1.5 mL/min

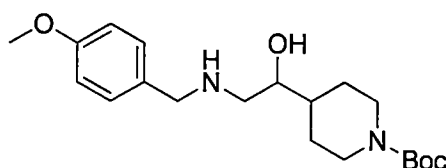
梯度 : NH_4HCO_3 pH 8 : ACN (95 : 5)---0.5 min---(95 : 5)---6.5

min---(0 : 100)---2 min---(0 : 100)

大約溶解的樣品 1 mg/mL 於 NH_4HCO_3 pH 8/ACN 中

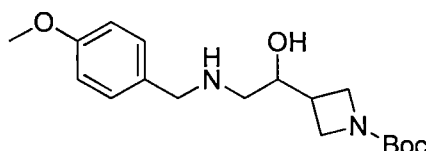
中間體的合成

中間體 1A：三級丁基 4-(1-羥基-2-((4-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯



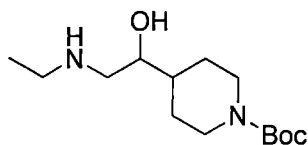
向三級丁基 4-(2-胺基-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯（如在 WO 2013/50448 A1 中所描述的來獲得）(3.68 g, 15.1 mmol) 在無水 THF (95 mL) 中的溶液裡添加 4-甲氧基苯甲醛 (1.56 mL, 12.8 mmol)、乙酸 (0.95 mL, 16.6 mmol) 和三乙醯氧基硼氫化鈉 (6.38 g, 30.1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加 NaHCO_3 的飽和水溶液並且用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮至乾燥以給出標題化合物 (5.0 g, 91% 產率)，其不經進一步的純化用於下面的步驟。

中間體 1B：三級丁基 3-(1-羥基-2-((4-甲氧基苄基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯



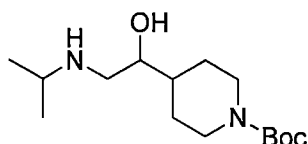
按照對於製備中間體 1A 所描述的程序，但是起始於三級丁基 3-(2-胺基-1-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯，獲得標題化合物。

中間體1C：三級丁基4-(2-(乙基胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯



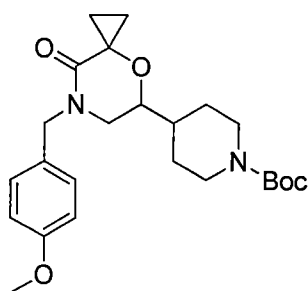
按照對於製備中間體1A所描述的程序，但是使用乙醛而不是4-甲氧基苯甲醛，獲得標題化合物。

中間體1D：三級丁基4-(1-羥基-2-(異丙基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯



按照對於製備中間體1A所描述的程序，但是使用丙酮而不是4-甲氧基苯甲醛，獲得標題化合物。

中間體2A：三級丁基4-(7-(4-甲氧基苄基)-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯

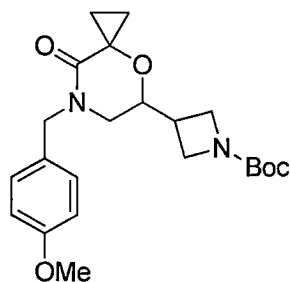


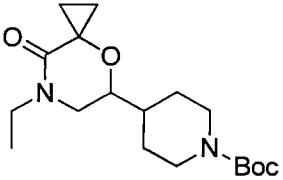
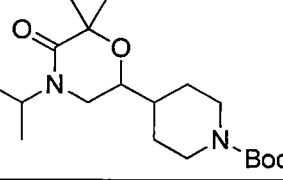
步驟1.三級丁基4-(2-(2-溴-4-氯-N-(4-甲氧基苄基)丁醯胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯：向在乙酸乙酯（50 mL）中的中間體1A（5.00 g，13.7 mmol）的溶液裡添加在水（35 mL）中的 K_2CO_3 （3.41 g，24.7 mmol）的溶液。在冷卻至0-5°C之後，逐滴添加在

乙酸乙酯（20 mL）中的2-溴-4-氯丁醯氯（如在US 6114541 A1中所描述的製備，4.10 g，18.7 mmol）的溶液。將反應混合物在0-5°C下攪拌持續1 h，然後其用水稀釋。將各層分離，並且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相合併，用0.5 M HCl水溶液然後用NaHCO₃飽和溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出標題化合物（6.58 g，粗產物）。

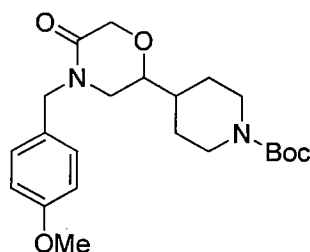
步驟2.標題化合物：將在步驟1中獲得的粗產物（6.58 g，12.0 mmol）在無水THF（65 mL）中的溶液在氮氣下冷卻至-78°C。在添加三級丁醇鉀溶液（24.1 mL，在THF中1 M，24.1 mmol）之後，將反應混合物在-30°C下攪拌持續2 h。然後將其溫至0-5°C並且添加另外的三級丁醇鉀溶液（24.1 mL，在THF中1 M，24.1 mmol）。將混合物在0-5°C下攪拌2 h。然後添加NH₄Cl飽和溶液，並且將水相用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：8））進行純化以給出標題化合物（2.58 g，對於這2個步驟為44%產率）。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備中間體2B-2D：

中間體	結構	化學名稱	s.m.
2B		三級丁基 3-(7-(4-甲氧基苄基)-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯	1B

2C		三級丁基 4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯	1C
2D		三級丁基 4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯	1D

中間體2E：三級丁基4-(4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯

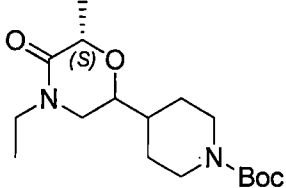
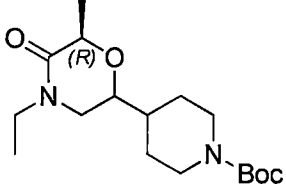


步驟1.三級丁基4-(2-(2-氯-N-(4-甲氧基苄基)乙醯胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯：向在乙酸乙酯（14 mL）中的中間體1A（1.42 g，3.89 mmol）的溶液裡添加在水（11 mL）中的 K_2CO_3 （1.5 g，10.9 mmol）的溶液。在冷卻至 $0^\circ C$ 之後，逐滴添加2-氯乙醯氯（0.42 mL，5.28 mmol）在乙酸乙酯（2 mL）中的溶液。將反應混合物在 $0-5^\circ C$ 下攪拌持續1 h，然後其用水稀釋。將各層分離，並且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相合併，用冷的0.5 M HCl水溶液然後用 $NaHCO_3$ 飽和溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出標題化合物（1.14 g，67%產率）。

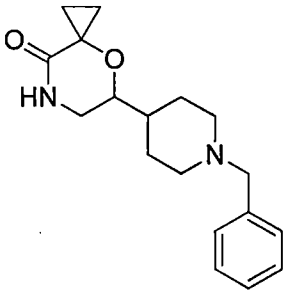
步驟2.標題化合物：將在步驟1中獲得的粗產物（1.14 g，2.6 mmol）在THF（11 mL）中的溶液使用乾冰/丙酮浴冷卻至 $-78^\circ C$ 。在添加三級丁醇鉀溶液（3.9 mL，在THF中1 M，3.9 mmol）之後，

將反應混合物在-78°C下攪拌1 h。然後添加NH₄Cl飽和溶液，並且將水相用乙酸乙酯（x3）萃取。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以給出標題化合物（981 mg，94%產率）。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備中間體2F-2G：

中間體	結構	化學名稱	s.m.
2F		三級丁基4-((6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯	1C
2G		三級丁基4-((6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯	1C

中間體3A：5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

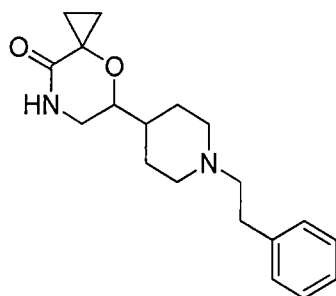


步驟1. 5-(哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。將中間體2A（1.50 g，3.48 mmol）溶解於TFA（26.7 mL，348 mmol）中並且在密封管中、在80°C下將混合物攪拌5天。將反應物濃縮至乾燥以給出標題化合物，為粗產物（1.13 g，定量產率），其不經進一步的純化用於下面的步驟。

步驟2.標題化合物：向在步驟1中獲得的粗產物（0.565 g，1.74

mmol) 在二氯乙烷 (12 mL) 和甲烷 (1 mL) 中的混合物裡添加苯甲醛 (0.266 mL, 2.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min, 然後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.277 g, 2.61 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加水和濃縮的 NH_3 並且將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠, 梯度 DCM 至 MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (114 mg, 對於這兩個步驟為 22% 產率)。

中間體 3B : 5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

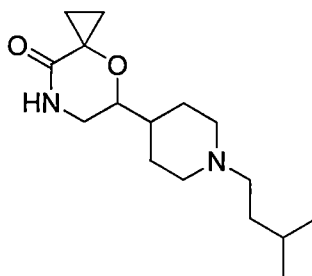


在密封管中, 將在步驟 1 中所獲得的粗產物中間體 3A (0.565 g, 1.74 mmol)、(2-溴乙基)苯 (0.38 mL, 2.79 mmol) 和 K_2CO_3 (1.20 g, 8.71 mmol) 在 ACN (7 mL) 中的混合物在 80°C 下加熱過夜。添加 1M NaOH 水溶液, 並將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠, 梯度 DCM 至 MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (370 mg, 對於這兩個步驟為 68% 產率)。

使用合適的起始材料, 根據對於製備中間體 3A 所描述的程序來製備中間體 3C 和 3D :

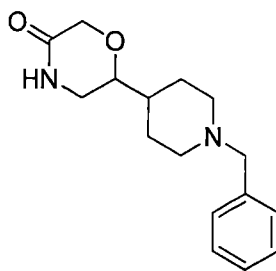
中間體	結構	化學名稱	s.m.
3C		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	2B
3D		5-(1-苯乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	2B

中間體3E：5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



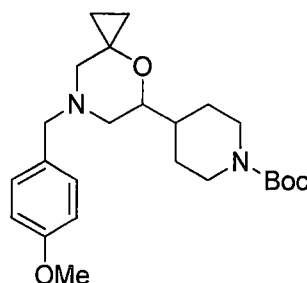
將實例16 (1.20 g, 3.0 mmol)、CAN (4.93 g, 9.0 mmol)、ACN (15 mL) 和水 (15 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。將NaHCO₃飽和溶液添加至反應混合物中，將其經矽藻土墊過濾並且然後用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 進行純化以給出標題化合物 (184 mg, 22% 產率)。

中間體3F：6-(1-苄基哌啶-4-基)咪啉-3-酮



按照對於製備中間體3E所描述的程序，但是起始於實例21，獲得標題化合物。

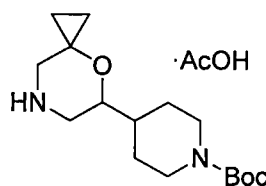
中間體4：三級丁基4-(7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯



在室溫下，向在THF（4.5 mL）中的中間體2A（0.75 g，1.74 mmol）的溶液裡逐滴添加硼烷-四氫呋喃錯合物溶液（5.2 mL，在THF中1 M，5.2 mmol）。將反應混合物在65°C下攪拌持續3 h，然後將其冷卻至室溫。添加另外的硼烷-四氫呋喃錯合物溶液（5.2 mL，在THF中1M，5.2 mmol），並且將混合物在65°C下攪拌3 h以使反應完成。將混合物用冰水浴冷卻，小心添加1M NaOH水溶液，並且然後將所得混合物加熱至70°C持續6 h。冷卻至室溫後，將其用乙酸乙酯稀釋。將各相分離，並且用乙酸乙酯反萃取水相。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出為粗產物的標題化合物（682 mg，94%產率），將其不經進一步純化而按照原樣使用。

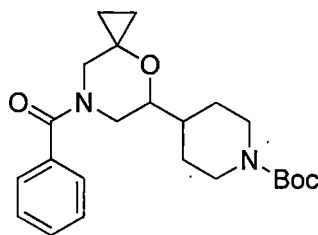
中間體5：三級丁基4-(4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-

甲酸乙酯



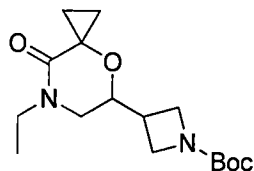
將在甲醇（2 mL）中的中間體4（0.682 g，1.64 mmol）、AcOH（0.093 mL，1.64 mmol）和鈀（68 mg，在碳上10% wt）的混合物在3巴的H₂、在50°C下攪拌持續1天。過濾出催化劑，並且在真空下除去溶劑以給出為粗產物的標題化合物，將其不經進一步純化按照原樣使用（583 mg，定量產率）

中間體6：三級丁基4-(7-苯甲醯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯



在0°C下向中間體5（583 mg，1.64 mmol）在DCM（6 mL）中的溶液中添加三乙胺（0.34 mL，2.45 mmol）和苯甲醯氯（0.23 mL，1.96 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，然後添加飽和水性NaHCO₃溶液。將各相分離，並且用DCM反萃取水相。合併有機相，用1M NaOH水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：4））進行純化以給出標題化合物（365 mg，56%產率）。

中間體7：三級丁基3-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯



步驟1. 5-(氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。將中間體2B (1.50 g, 3.73 mmol) 溶解於TFA (28.5 mL, 372 mmol) 中，並且在密封管中將混合物在80°C下攪拌過夜。將其濃縮至乾燥，並且將殘餘物用水稀釋。將水相用乙酸乙酯（將其丟棄）洗滌兩次，並且將其蒸發至乾燥以提供為粗產物的標題化合物（1.33 g，過量，假設定量產率）。

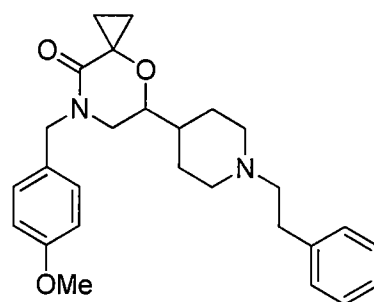
步驟2. 三級丁基3-(8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯。將在1,4-二噁咄 (0.57 mL) 中的二碳酸二級丁酯 (313 mg, 1.43 mmol) 的溶液添加到步驟1中獲得的產物 (283 mg, 0.95 mmol) 在1M NaOH溶液 (2.87 mL, 2.87 mmol) 中的溶液裡，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，將其用乙酸乙酯 (x3) 萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1:9)）進行純化以給出標題化合物 (190 mg, 70% 產率)。

步驟3. 標題化合物：在0°C、氮氣氣氛下，向在步驟2中獲得的產物 (190 mg, 0.67 mmol) 在無水DMF (6.7 mL) 中的溶液裡添加NaH (54 mg, 在礦物油中60 wt%, 1.35 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，然後添加1-碘乙烷 (0.06 mL, 0.74 mmol)，並且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將飽和水性NaHCO₃溶液添加到反應混合物中，並且將其用乙酸乙酯萃取 (x3)。將有機相合併，

用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：9））進行純化以給出標題化合物（210 mg，定量產率）。

實例合成

實例1：7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



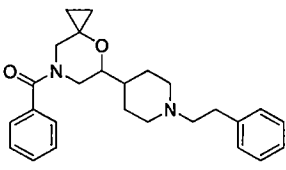
步驟1. 7-(4-甲氧基苄基)-5-(哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。向在DCM（5 mL）中的中間體2A（500 mg，1.16 mmol）的溶液裡添加TFA（0.89 mL，11.6 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將溶劑蒸發至乾燥以給出為粗產物的標題化合物（1.06 g，49 wt%，定量產率），將其不經進一步的純化用於下面的步驟。

步驟2. 標題化合物：在密封管中，將在步驟1中所獲得的粗產物（0.526 g，49 wt%，0.580 mmol）、(2-溴乙基)苯（0.127 mL，0.929 mmol）和 K_2CO_3 （0.401 g，2.90 mmol）在ACN（6 mL）中的混合物在80°C下加熱過夜。添加1M NaOH水溶液，並將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：4））進行純化以給出標題化合物（171 mg，

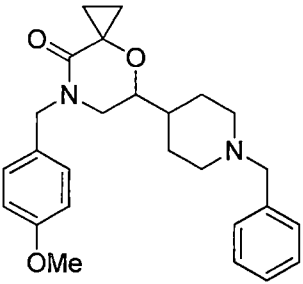
對於這兩個步驟為68%產率)。

HPLC保留時間：4.93 min；MS：435.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例2：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
2		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苄基)甲酮	4.75	405.2

實例3：5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



向在實例1的步驟1中獲得的粗產物（0.526 g，49 wt%，0.580 mmol）在無水THF（4 mL）中的溶液裡添加苯甲醛（0.088 mL，0.870 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌15 min，然後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉（0.578 g，2.73 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加水和濃縮的NH₃並將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：4））進行純化，然後藉由快速層析（C₁₈，梯度水性NH₄HCO₃（pH 8）至ACN）重新純化以給出標題化合物（58 mg，對於兩個步驟

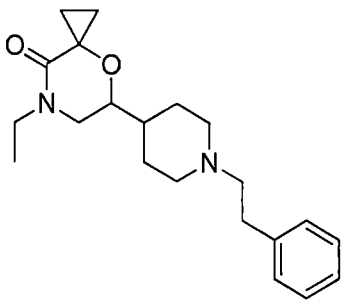
23%產率)。

HPLC保留時間：5.01 min；MS：421.3 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例4-6：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
4		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮	4.72	391.2
5		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.16	329.2
6		5-(1-乙基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	3.38	359.2

實例7：7-乙基-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



在0°C下向在無水DMF(6.4 mL)中的中間體3B(0.200 g, 0.636 mmol) 的溶液裡添加NaH (51 mg，在礦物油中60 wt%，1.27

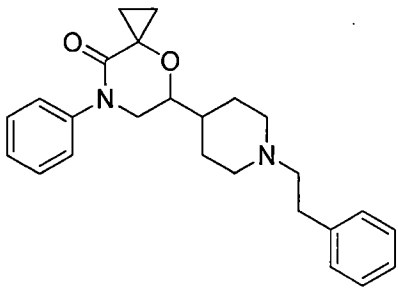
mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，然後添加1-碘乙烷 (0.077 mL, 0.954 mmol)，並且將所得混合物在室溫下攪拌3 h。將飽和水性NaHCO₃溶液添加到反應混合物中，並且將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 進行純化以給出標題化合物 (175 mg, 80% 產率)。

HPLC保留時間：4.11 min；MS：343.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例8：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
8		7-異丙基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.39	357.2

實例9：5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

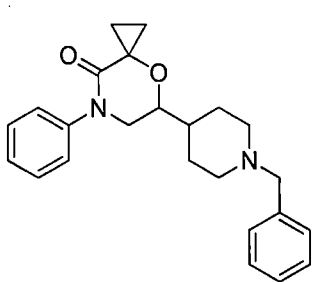


將中間體3B (0.100 g, 0.318 mmol)、碳酸鉍 (0.135 g, 0.700 mmol)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (14 mg, 0.016 mmol)、4,5-

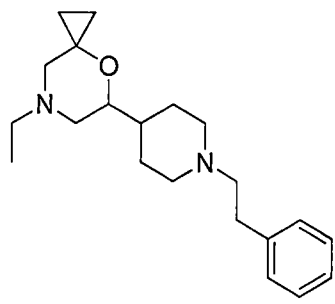
雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽 (16 mg, 0.027 mmol) 和溴化苯 (0.040 mL, 0.382 mmol) 在無水1,4-二噁咻 (2.5 mL) 中的混合物在氬氣氣氛下、在密封管中、在110°C下加熱過夜。將反應混合物冷卻，將固體過濾出並且將其濃縮至乾燥。添加另外的碳酸鉀 (0.135 g, 0.700 mmol)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (14 mg, 0.016 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽 (16 mg, 0.027 mmol) 和溴化苯 (0.040 mL, 0.382 mmol) 和無水1,4-二噁咻 (2.5 mL)。在氬氣氣氛、110°C下攪拌另外一天之後，將固體過濾出並且將溶劑蒸發至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (87 mg, 70% 產率)。

HPLC保留時間：4.72 min；MS：391.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例10：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
10		5-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-7- 苄 基-4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環[2.5]辛-8-酮	4.81	377.2

實例11：7-乙基-5-(1-苄乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷

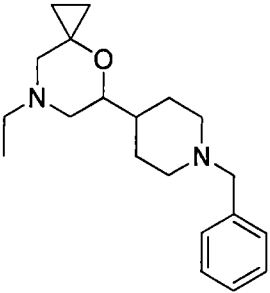


向在THF (0.5 mL) 中、在0°C下冷卻的實例7 (120 mg , 0.350 mmol) 的溶液裡逐滴添加氫化鋁鋰溶液 (1.05 mL , 在THF中1M , 1.05 mmol) 。將反應混合物在50°C下攪拌過夜 , 然後添加NaHCO₃飽和水溶液 , 將水相用乙酸乙酯萃取。將有機相合併 , 用水洗滌 , 經MgSO₄乾燥 , 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠 , 梯度DCM至MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (83 mg , 72%產率) 。

HPLC保留時間 : 4.06 min ; MS : 329.2 (M+H)

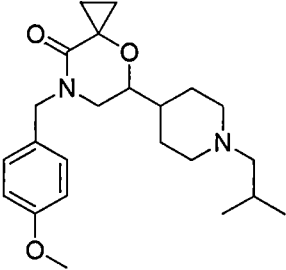
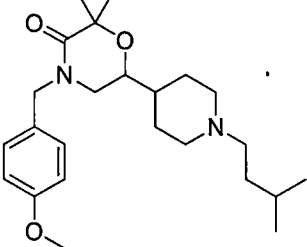
使用合適的起始材料 , 將這個方法用於製備實例12-14 :

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
12		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	5.34	407.2
13		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	5.22	421.2

14		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	4.11	315.2

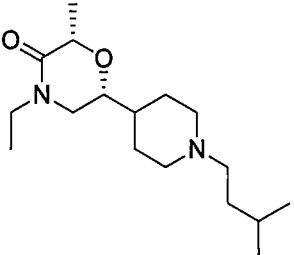
使用合適的起始材料，根據在實例1中所描述的程序來製備實

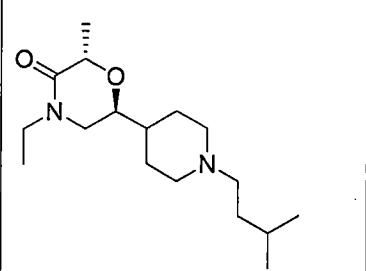
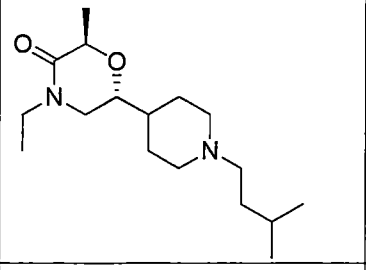
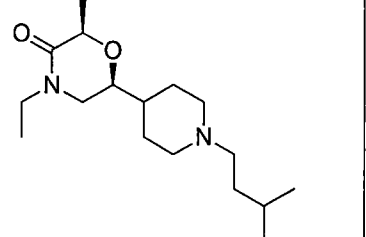
例15和16：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.59	387.2
16		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.56	401.3

使用合適的起始材料，根據在實例1中描述的程序來製備實例

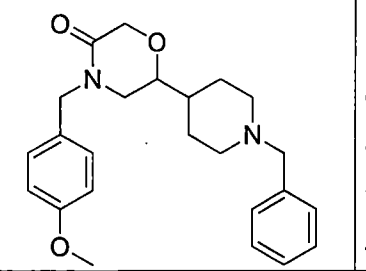
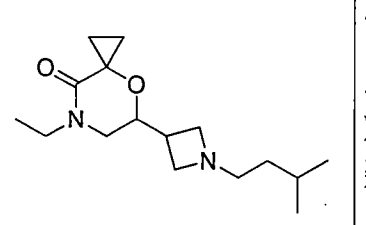
17至20：

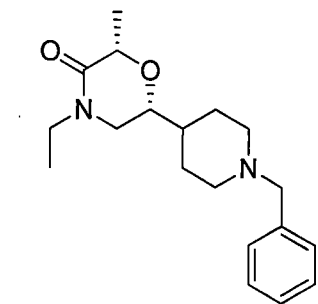
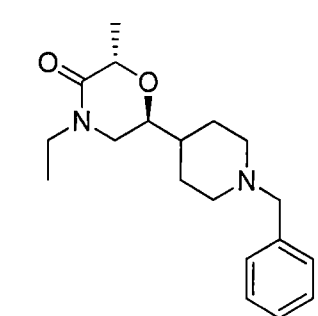
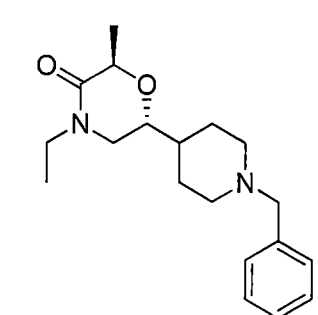
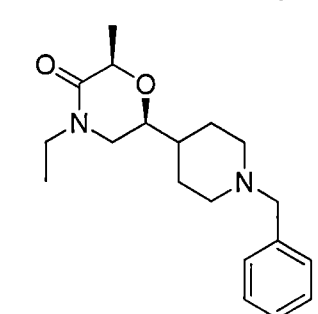
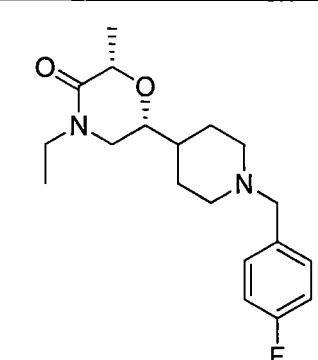
17		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4- 乙 基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮		

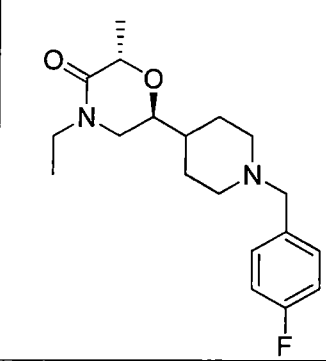
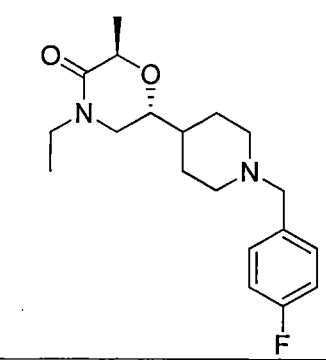
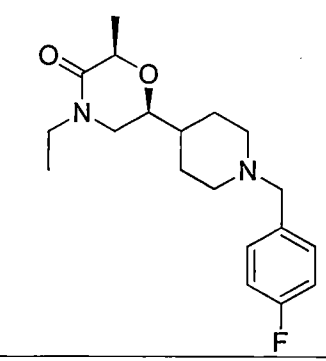
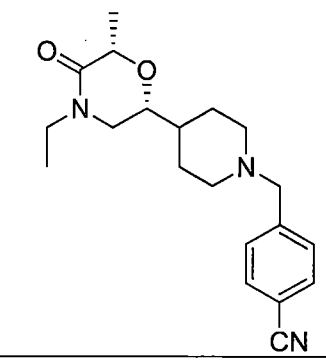
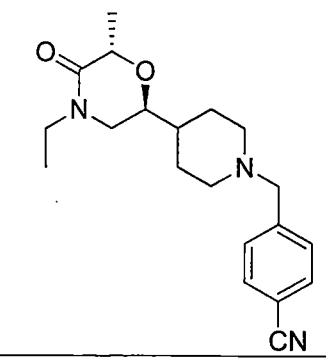
18		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		
19		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		
20		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		

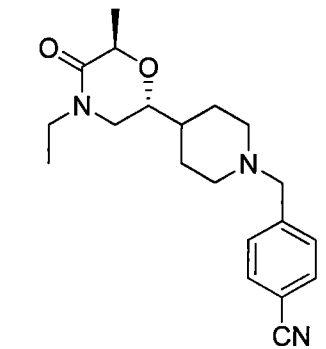
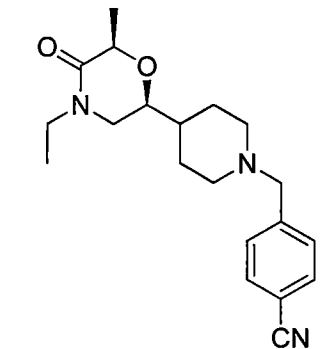
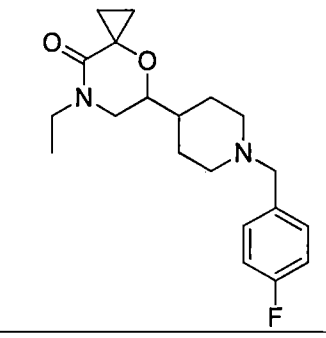
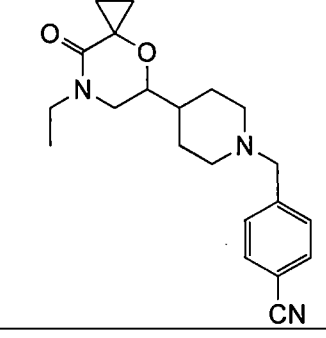
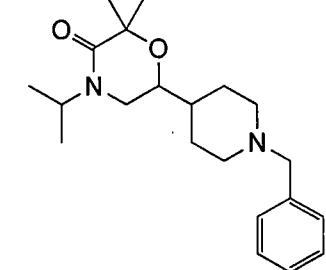
使用合適的起始材料，根據在實例3中描述的程序來製備實例

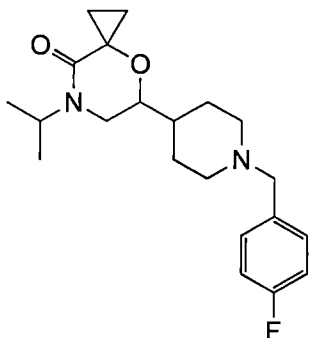
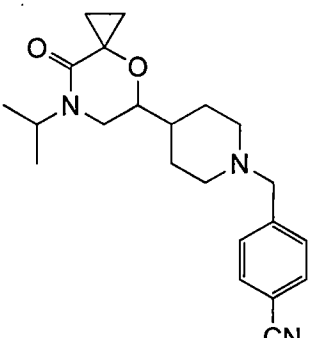
21至39：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
21		6-(1-苄基哌啶 -4-基)-4-(4-甲 氧基苄基)咪啉 -3-酮	4.37	395.2
22		7-乙基-5-(1-異 戊基氮雜環丁 烷-3-基)-4-氧 雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-8-酮	3.16	281.2

23		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.1 (方法B)	317.1
24		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.27 (方法B)	317.2
25		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.34 (方法B)	317.2
26		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.17 (方法B)	317.1
27		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.38 (方法B)	335.2

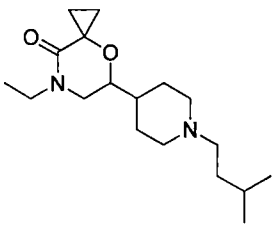
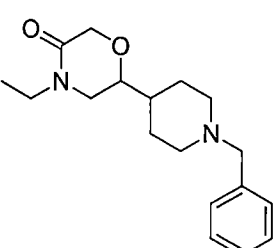
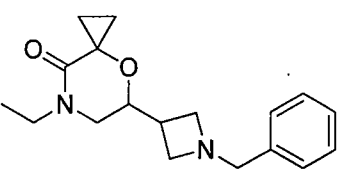
28		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)吡咯啉-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.50 (方法B)	335.1
29		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)吡咯啉-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.47 (方法B)	335.1
30		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)吡咯啉-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.32 (方法B)	335.1
31		4-((4-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-侧氧基咪啉-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苄腈	4.18 (方法B)	342.1
32		4-((4-((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-侧氧基咪啉-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苄腈	4.33 (方法B)	342.1

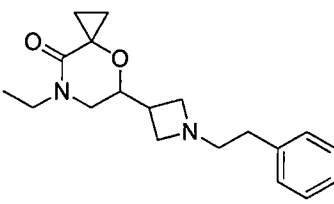
33		4-((4-((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.32 (方法B)	342.2
34		4-((4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.17 (方法B)	342.2
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.74 (方法B)	347.1
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.53 (方法B)	354.2
37		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.92 (方法B)	343.2

38		5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-8-酮	5.05 (方法B)	361.1
39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.83 (方法B)	368.2

使用合適的起始材料，根據本實例7中描述的程序來製備實例

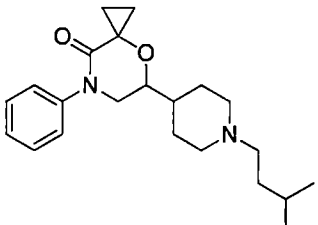
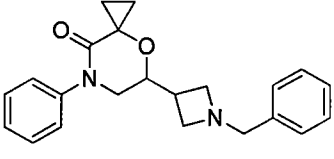
40至43：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
40		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-8-酮	3.56	309.2
41		6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮	3.49	303.2
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-8-酮	3.49	301.2

43		7-乙基-5-(1-苯乙基氨基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮	3.63	315.1

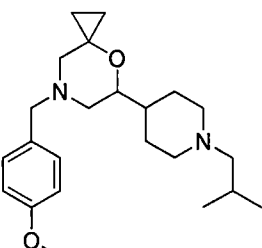
使用合適的起始材料，根據本實例9中描述的程序來製備實例

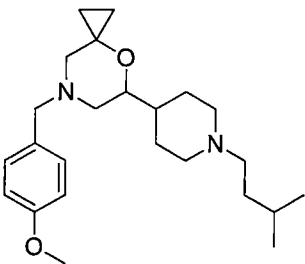
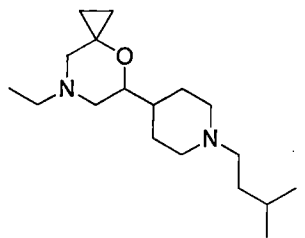
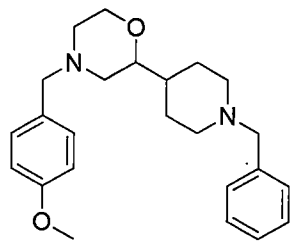
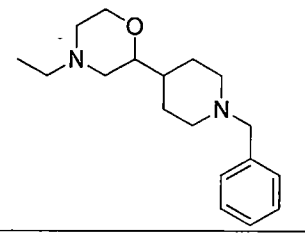
44至45：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮	4.28	357.2
45		5-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮	4.08	349.2

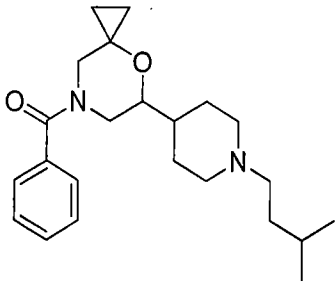
使用合適的起始材料，根據本實例11中描述的程序來製備實例

46至50：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
46		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷	4.76	373.3

47		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	4.71	387.3
48		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	3.44	395.2
49		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉	4.96	381.2
50		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉	3.70	289.2

實例51：(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

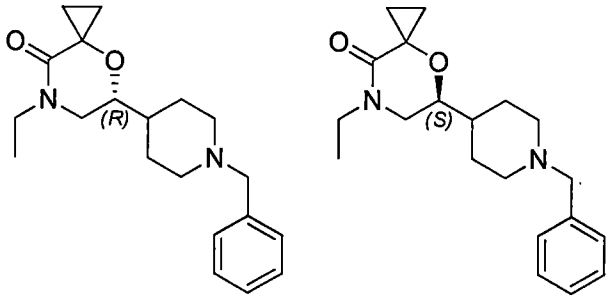


步驟1：5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷乙酸鹽。按照對於中間體5的製備所描述的程序，但是從實例47(160 mg, 0.41 mmol)開始，獲得為粗產物的標題化合物，將其用於下一步驟(131 mg, 97%產率)。

步驟2：標題化合物。按照對於製備中間體6所描述的醯化程序，但是從步驟1中獲得的產物（131 mg，0.41 mmol）開始，獲得標題化合物（70 mg，46%產率）。

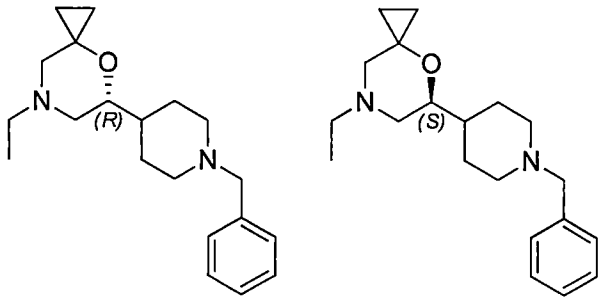
HPLC保留時間：4.26 min；MS：371.2 (M+H)

實例52和53：*(R)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮和*(S)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



從實例5開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

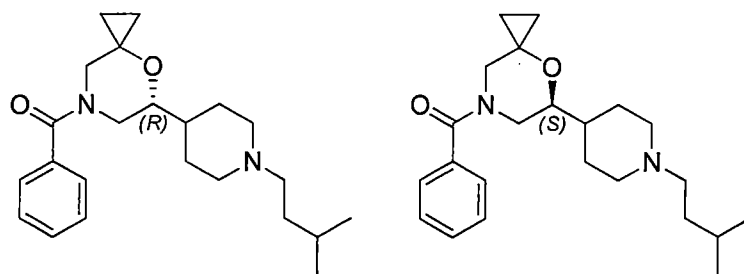
實例54和55：*(R)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷和*(S)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷



從實例14開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

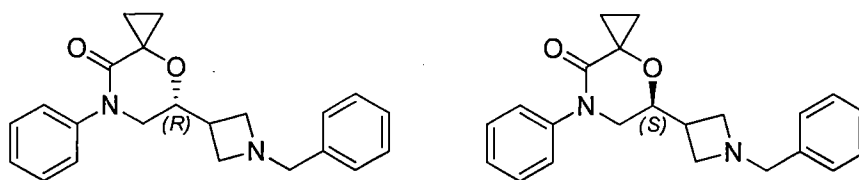
實例56和57：*(R)*-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮和*(S)*-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮

雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮



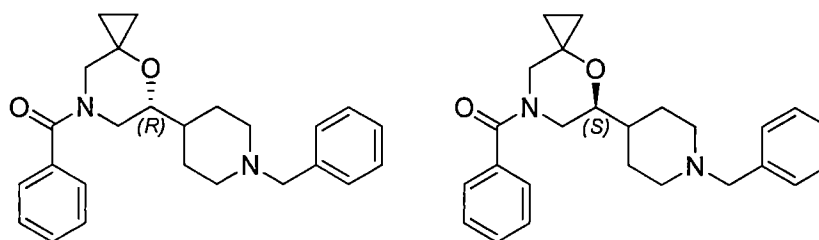
從實例51開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

實例58和59：*(R)*-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮和*(S)*-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



從實例45開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

實例60和61：*(R)*-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮和*(S)*-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮



從實例4開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

結合至 σ_1 -受體的實例表：

生物活性

藥理學研究

人 σ_1 受體放射性配位基測定

【0269】 為了研究測試化合物與人類 σ_1 受體的結合特性，使用了經轉染的 HEK-293 膜和 [^3H](+)-鎮痛新（珀金埃爾默公司 (Perkin Elmer), NET-1056) 作為放射性配位基。在緩衝液或 10 μM 氟哌醇不存在或存在下，分別使用 7 μg 的膜懸浮液、5 nM 的 [^3H](+)-鎮痛新進行對於總的及非特異性結合的測定。結合緩衝液包含在 pH 8 的 Tris-HCl 50 mM。將板在 37°C 下培養 120 分鐘。然後在培養期之後，將反應混合物轉移到多重篩選 HTS、FC 板（密理博公司 (Millipore)、過濾，並且將板用冰冷的 10 mM Tris-HCL (pH 7.4) 洗滌 3 次。將過濾器乾燥，並且在 MicroBeta 閃爍計數器（珀金埃爾默公司）中使用 EcoScint 液體閃爍混合物以大約 40% 的效率計數。

結果：

【0270】 由於本發明旨在提供用作 σ_1 受體的配位基的化合物或化學相關系列的化合物，非常較佳的實施方式係其中選擇用作 σ_1 受體的配位基的化合物和尤其是具有表示為 K_i 的結合的化合物，該 K_i 係較的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ 。

採用以下標度表示對 σ_1 受體的結合，該結合表示為 K_i ：

+ $K_i - \sigma_1 \geq 500 \text{ nM}$

++ $K_i - \sigma_1 < 500 \text{ nM}$

+++ $K_i - \sigma_1 < 100 \text{ nM}$

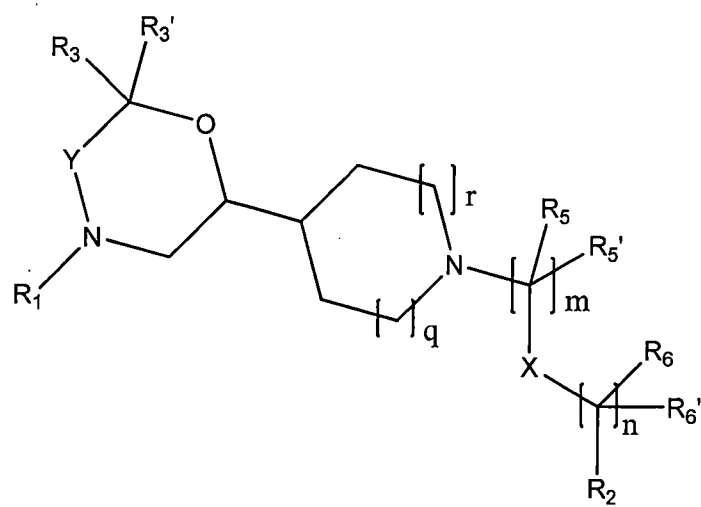
【0271】 所有本申請中製備的化合物展示出對 σ_1 受體的結合，具體地顯示了以下結合結果：

實例	$K_i - \sigma_1$
1	+
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	+
7	++
8	++
9	+
10	++
11	++
12	+++
13	+
14	+++
15	+
16	++
21	++
22	++
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+

29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	++
41	+++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++

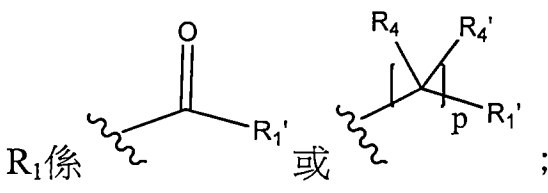
申請專利範圍

1. 具有通式 (I) 之化合物：



(I)

其中



m 係1、2、3、4或5；

n 係0、1、2、3、4或5；

p 係0或1；

q 係0、1或2；

r 係0、1或2；

Y 係-CH₂-或-C(O)-；

X 係鍵、-C($R_xR_{x'}$)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中 R_x 選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

$R_{x'}$ 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的

或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R₃和R_{3'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地，R₃和R_{3'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R₄和R_{4'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₉和-C(O)OR₉；

其中R₉選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₉烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₉烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₉炔基；

R₅和R_{5'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、-CHOR₈和-C(O)OR₈；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

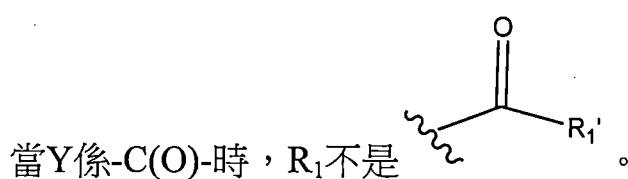
可替代地 R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

R_6 和 R_6' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_{10}$ 和 $-C(O)OR_{10}$ ；

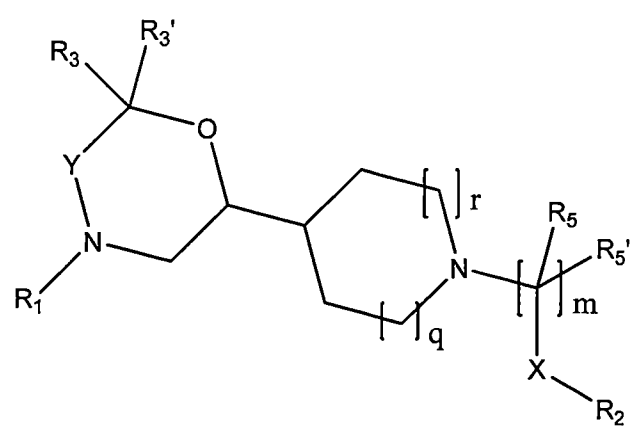
其中 R_{10} 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式；

其中如下附帶條件適用：

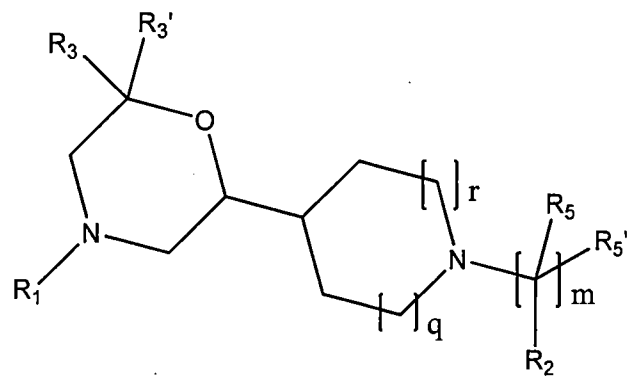


2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中該具有式 (I) 之化合物係具有式 (I') 之化合物



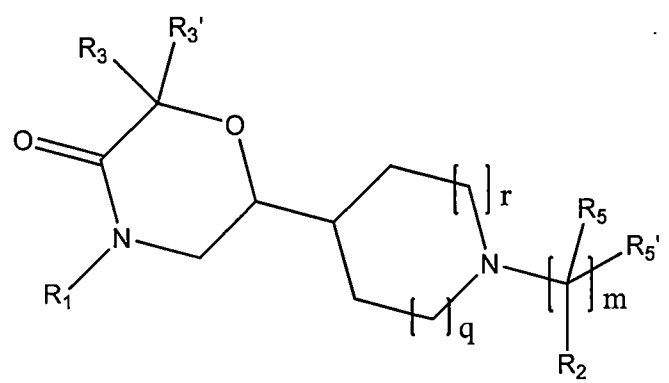
(I')。

3. 如申請專利範圍第1或2項所述之化合物，其中該具有式 (I) 之化合物係具有式 (I^{2'}) 之化合物



(I^{2'})。

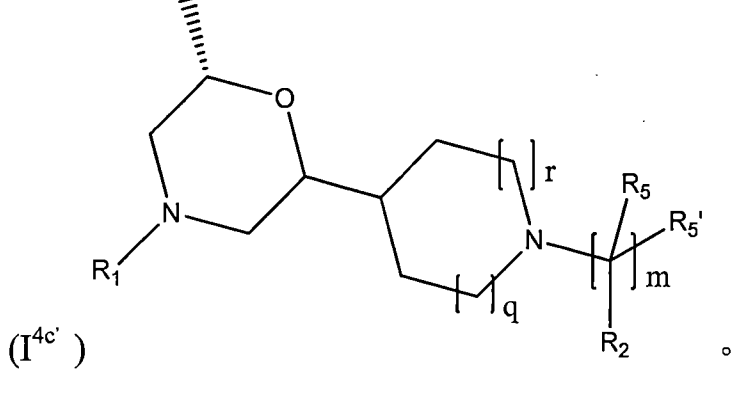
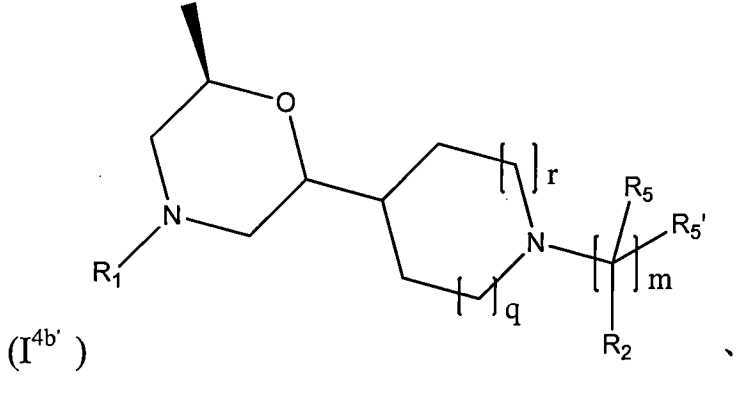
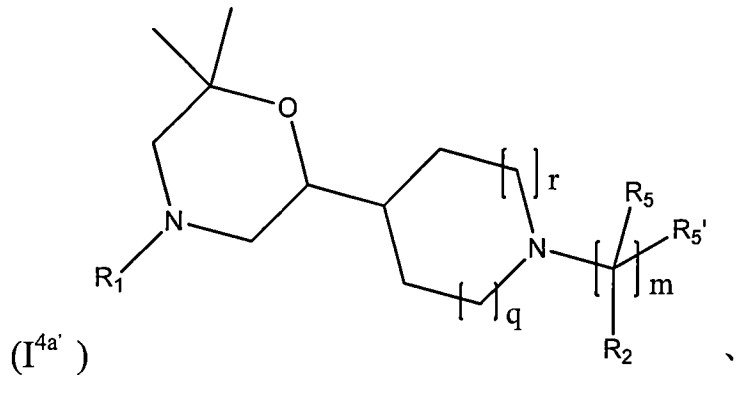
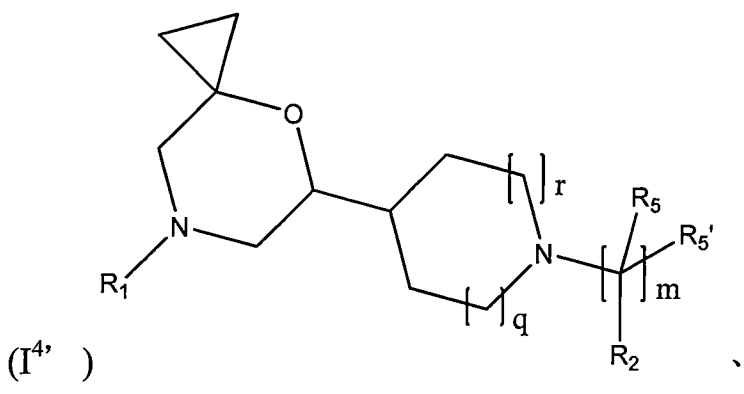
4. 如申請專利範圍第1或2項中任一項所述之化合物，其中該具有式 (I) 之化合物係具有式 (I^{3'}) 之化合物



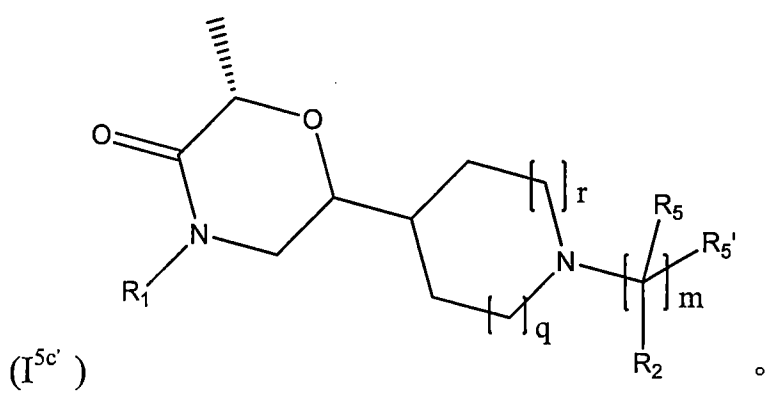
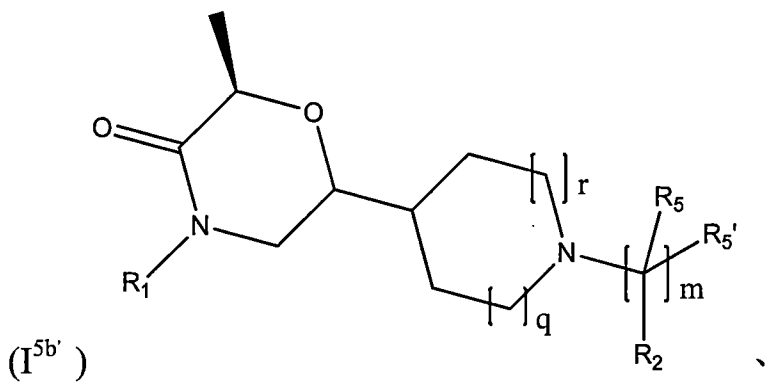
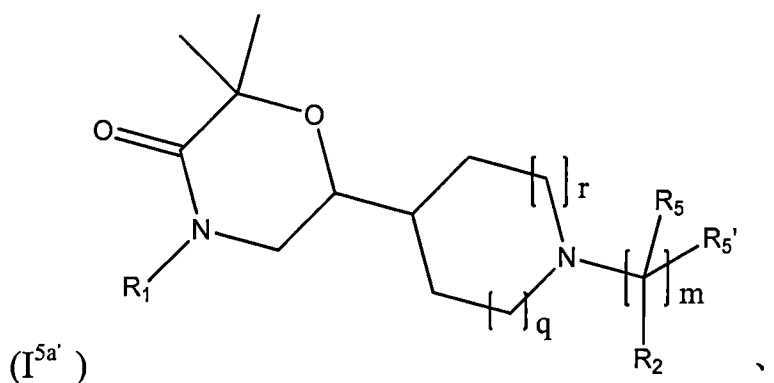
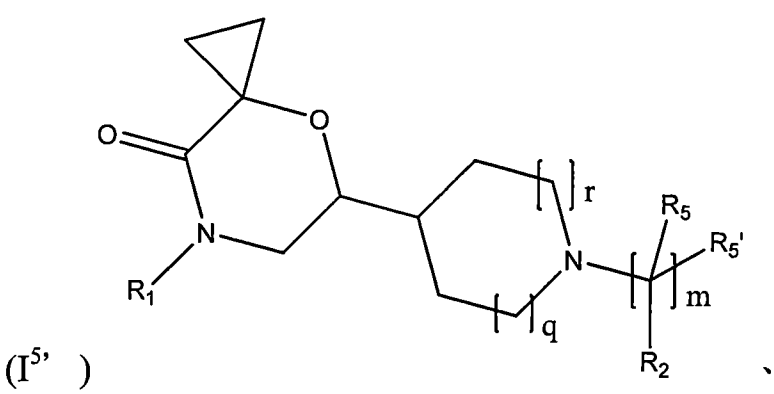
(I^{3'})。

5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項所述之化合物，其中該具有式 (I) 之

化合物係具有式 (I^{4'})、(I^{4a'})、(I^{4b'}) 或 (I^{4c'}) 之化合物



6. 如申請專利範圍第1、2或4項中任一項所述之化合物，其中該具有式 (I) 之化合物係具有式 (I^{5'})、(I^{5a'})、(I^{5b'}) 或 (I^{5c'}) 之化合物



7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項所述之化合物，其中R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基和經取代的或未經取代的芳基；較佳的是R₁係經取代的或未經取代的選自甲基、乙基、異丙基和苯基的基團。
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之化合物，其中R₂選自經取代的

或未經取代的C₁₋₆烷基和經取代的或未經取代的芳基；較佳的是R₂係經取代的或未經取代的選自甲基、異丙基、異丁基和苯基的基團。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所述之化合物，其中R₃和R_{3'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；較佳的是R₃和R_{3'} 形成經取代的或未經取代的C₃₋₆環烷基；更較佳的是R₃和R_{3'} 形成經取代的或未經取代的環丙基。
10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所述之化合物，其中該化合物選自

1	7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
2	(5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
3	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
4	(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
5	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
6	5-(1-乙基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
7	7-乙基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
8	7-異丙基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
9	5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
10	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

11	7-乙基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
12	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
13	7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
14	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷

。

11. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所述之化合物，其中該化合物選自

15	5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
16	5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
17	(2S,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
18	(2S,6S)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
19	(2R,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
20	(2R,6S)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
21	6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉-3-酮
22	7-乙基-5-(1-異戊基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
23	(2S,6R)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
24	(2S,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮

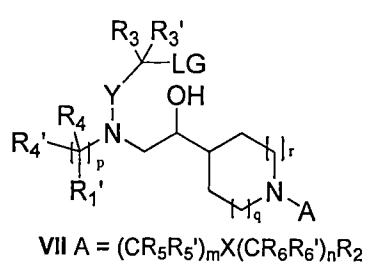
25	(2R,6R)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
26	(2R,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
27	(2S,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
28	(2S,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
29	(2R,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
30	(2R,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
31	4-((4-((2R,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
32	4-((4-((2S,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
33	4-((4-((2R,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
34	4-((4-((2S,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
35	7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
36	4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
37	5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
38	5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
39	4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-

	基)甲基)苄腈
40	7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
41	6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮
42	5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
43	7-乙基-5-(1-苄乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
44	5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
45	5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
46	5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
47	5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
48	7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
49	2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉
50	2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉
51	(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苄基)甲酮
52	(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
53	(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

54	(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
55	(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
56	(R)-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
57	(S)-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
58	(R)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
59	(S)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
60	(R)-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
61	(S)-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

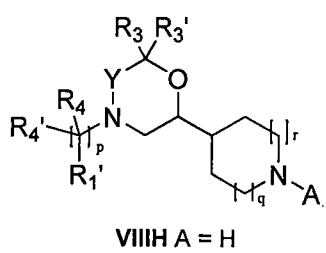
12. 用於製備如申請專利範圍第1至10項中任一項所定義之具有式 (I) 之化合物的方法，其中 R_1 係 $-(CR_4R_4')_pR_1'$ ，所述方法包括：

a) 具有式VII之化合物的分子內環化

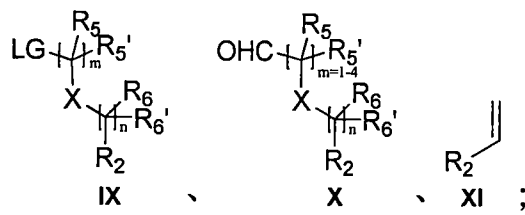


或

b) 具有式VIIIH之化合物

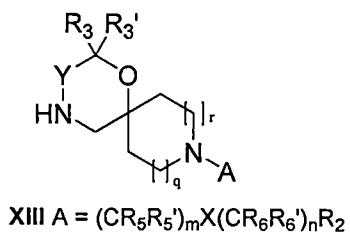


與具有式IX、X或XI之化合物進行反應，

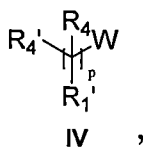


或

c1) 當Y係CH₂時，藉由具有式XIII之化合物



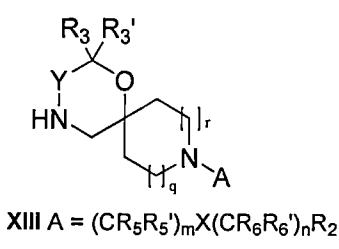
與具有式IV之化合物進行烷基化



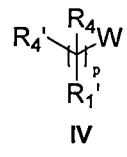
具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團，或可替代地藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物進行還原胺化反應，具有式IV之化合物係醛或酮，並且W係C(O)H或C(O)基團；

或

c2) 當Y係C(O)時，藉由具有式XIII之化合物

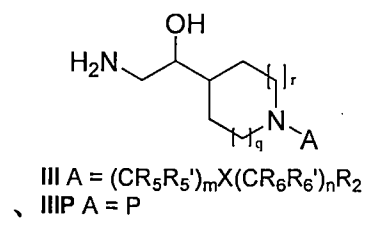
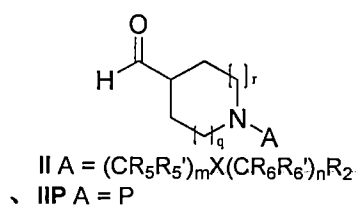
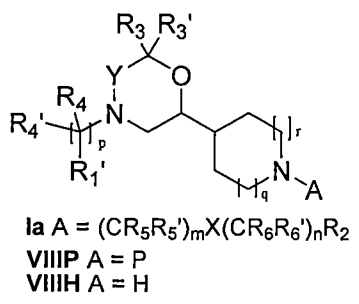


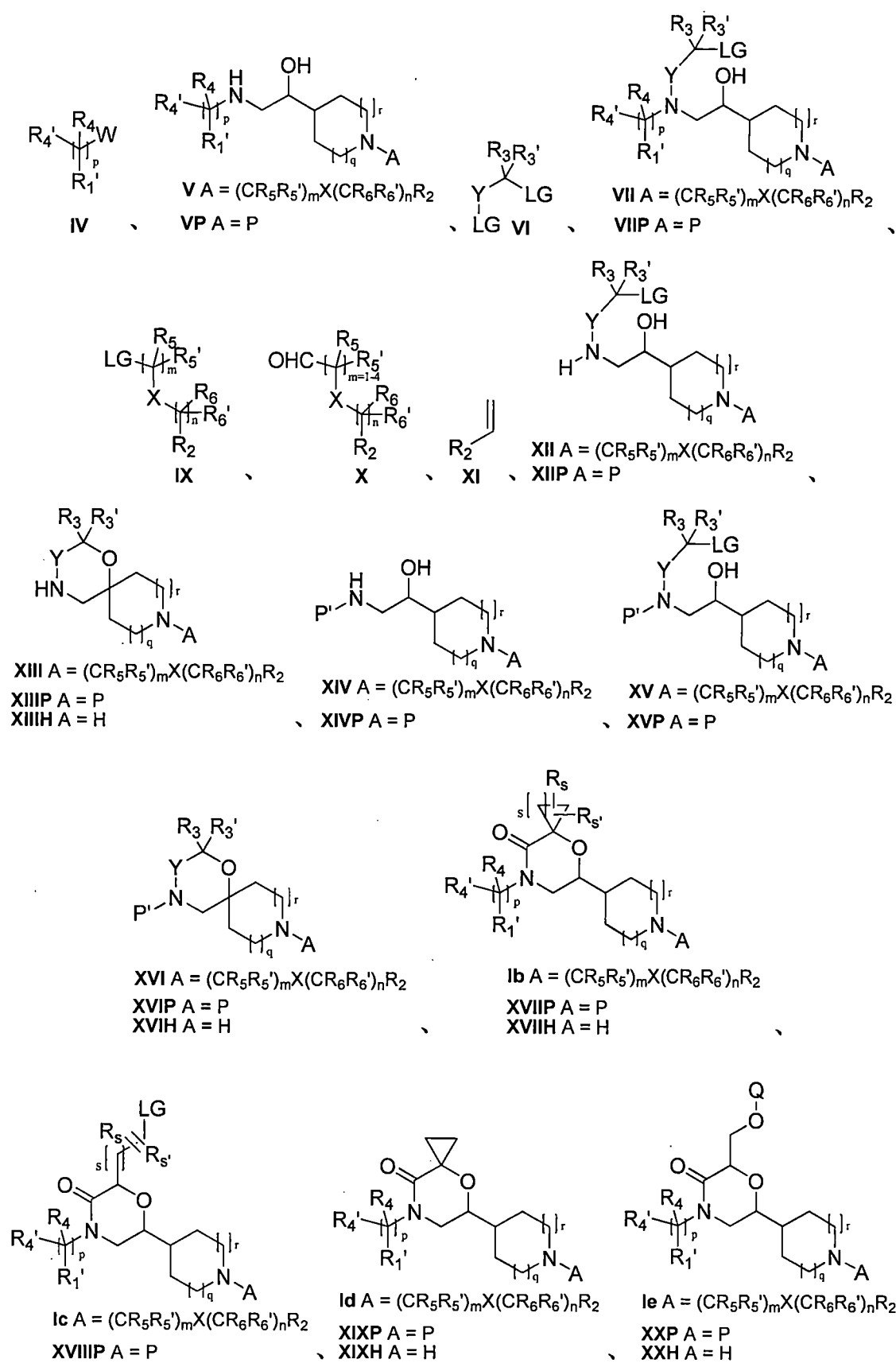
與具有式IV之化合物進行烷基化

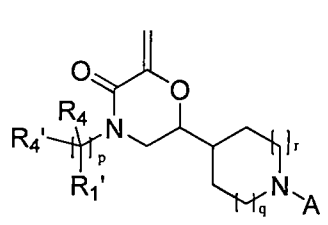


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團。

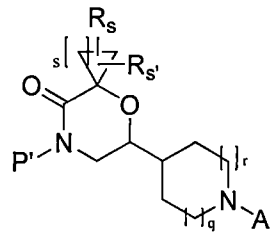
13. 一個或多個具有式Ia、II、IIP、III、IIIP、IV、V、VP、VI、VII、VIIP、
VIIP、VIIIH、IX、X、XI、XII、XIIP、XIII、XIIP、XIIIH、XIV、
XIVP、XV、XVP、XVI、XVIP、XVIIH、Ib、XVIIP、XVIIIH、Ic、XVIIIIP、
Id、XIXP、XIXH、Ie、XXP、XXH、XXI、XXIP、XXIH、XXII、XXIIP、
XXIIH、XXIII、XXIIIP、XXIIIH、XXIV、XXIVP、XXIVH、XXV、
XXVP、XXVH、If、XXVIP、XXVIIH、XXVIIa、XXVIIb、XXVIIc、
Ig、XXVIIIIP、XXVIIIH、Ih、XXIXP、XXIXH、Ii、XXXP、XXXH、
XXXI、XXXIP、XXXIH、XXXII、XXXIIP、XXXIIH、XXXIII、XXXIIIP、
XXXIIIH、XXXIV、XXXIVP、XXXIVH、XXXV、Ij、XXXVIP或XXXVIIH
之化合物



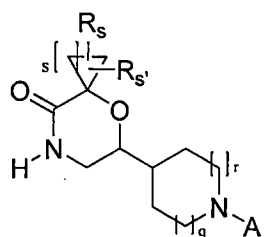




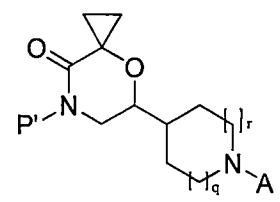
XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIP A = P
XXIH A = H



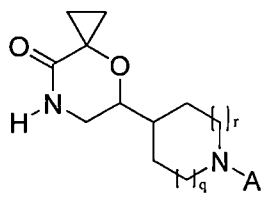
XXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIP A = P
XXIIH A = H



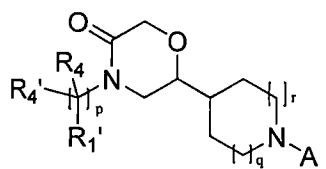
XXIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIIP A = P
XXIIIH A = H



XXIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIP A = P
XXIVH A = H

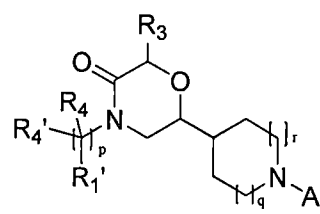


XXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVP A = P
XXVH A = H

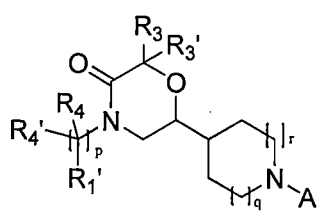


If A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVIP A = P
XXVIH A = H

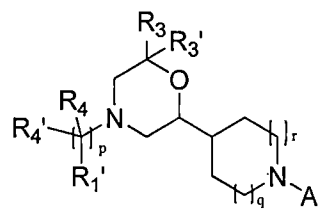
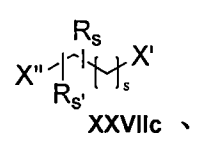
R₃X' R₃X'
XXVIIa XXVIIb



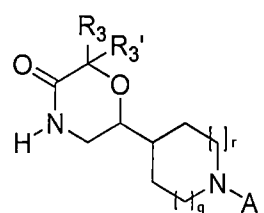
Ig A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXVIIIIP A = P
XXVIIIH A = H



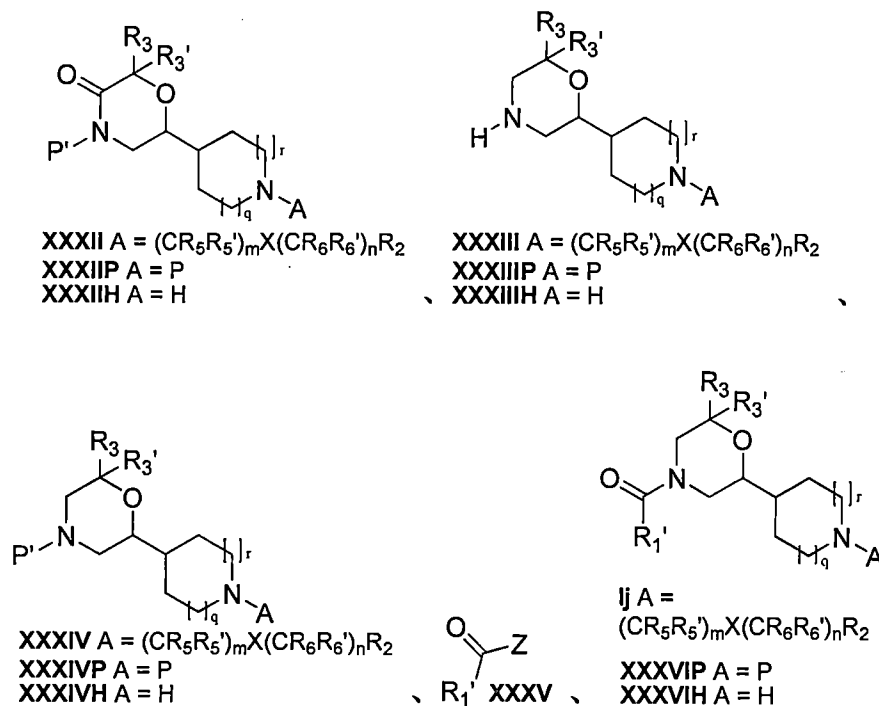
Ih A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIXP A = P
XXIXH A = H



II A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXXP A = P
XXXH A = H



XXXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXXIP A = P
XXXIH A = H



用於製備如申請專利範圍第1至10項中任一項所定義之具有式 (I) 之化合物之用途。

14. 一種藥物組成物，其包含如申請專利範圍第1至10項中任一項所定義之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物。
15. 如申請專利範圍第1至10項中任一項所定義之具有式 (I) 之化合物，用作藥物。
16. 如申請專利範圍第1至10項中任一項所定義之具有式 (I) 之化合物，用作藥物；較佳用作用於治療疼痛，尤其是中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏的藥物。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具有抗疼痛活性的經取代的咪啉衍生物 /SUBSTITUTED
MORPHOLINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AGAINST
PAIN

【技術領域】

【0001】 本發明涉及對西格瑪 (sigma) 受體 (尤其是西格瑪-1 (σ_1) 受體) 具有親和力的新的經取代的咪啉衍生物，連同其製備方法，涉及包括它們的組成物，並且涉及它們作為藥物之用途。

【先前技術】

【0002】 近年來，藉由對與靶標疾病相關的蛋白質和其他生物分子的結構的更好的理解已經大大地有助於尋找新的治療劑。該等蛋白質的一個重要類別係西格瑪 (σ) 受體，即中樞神經系統 (CNS) 的細胞表面受體，其可能與類鴉片物質的焦慮、致幻和心臟興奮作用相關。藉由對 σ 受體的生物學和功能的研究，已經證明 σ 受體配位基可用於治療精神病和運動障礙，例如緊張不全和遲發性運動障礙，以及與杭丁頓舞蹈症或妥瑞氏症相關的運動障礙，以及帕金森氏病 (沃克 (Walker, JM) 等人，藥理學評論 (Pharmacological Reviews), 1990, 42, 355)。已經報導，已知的 σ 受體配位基林卡唑 (rimcazole) 在臨床上顯示了在精神病治療中的作用 (斯奈德 (Snyder, S.H.), Largent, B.L., 神經精神

病學雜誌 (J. Neuropsychiatry) 1989, 1, 7)。 σ 結合位點對某些鴉片類苯基嗎啡類藥物例如 (+)SKF-10047、 (+)環佐辛和 (+)-鎮痛新的右旋異構物具有優先親和力，並且對於一些發作性睡眠劑例如氟哌醇也具有優先親和力。

【0003】 如本申請中使用的 “ σ 受體” 係眾所周知的，並且使用以下引用定義：這個結合位點代表不同於類鴉片物質、NMDA、多巴胺能和其他已知的神經遞質或激素受體家族的典型蛋白質 (龍西斯瓦萊 (G. Ronsisvalle) 等人，純粹與應用化學 (Pure Appl. Chem.) 73, 1499-1509 (2001))。

【0004】 σ 受體具有至少兩種亞型，其可以藉由該等藥理活性藥物的立體選擇性異構物來區分。(+)SKF-10047對西格瑪-1 (σ_1) 位點具有納莫耳親和力，並且對西格瑪-2 (σ_2) 位點具有微莫耳親和力。氟哌醇對兩種亞型具有相似的親和力。

【0005】 σ_1 受體係在許多成年哺乳動物組織 (例如中樞神經系統、卵巢、睪丸、胎盤、腎上腺、脾、肝、腎、胃腸道) 連同在其最早期的胚胎發育中表現的非鴉片類型受體，並且顯然涉及大量生理功能。已經描述了其對各種藥物的高親和力，例如 (+)SKF-10047、 (+)-鎮痛新、氟哌醇和林卡唑 (rimcazole) 等，它們係已知的具有鎮痛、抗焦慮、抗抑鬱、抗遺忘、抗精神病和神經保護活性的配位基。鑒於其在與鎮痛、焦慮、成癮、健忘、抑鬱、精神分裂症、緊張、神經保護和精神病相關的過程中的可能的生理學作用， σ_1 受體在藥理學中具有重大意義 [Kaiser等人 (1991) 神經傳遞 (Neurotransmissions) 7(1): 1-5], [沃克 (Walker,

J.M.)等人，藥理學評論 (Pharmacological Reviews)，1990, 42, 355] 和 [鮑恩 (Bowen W.D.) (2000) *Helveticae藥學學報* (Pharmaceutica Acta Helvetiae) 74: 211-218]。

【0006】 σ_2 受體也在許多成年哺乳動物組織（例如神經系統、免疫系統、內分泌系統、肝、腎）中表現。 σ_2 受體可以是在調節細胞增殖或細胞發育中起重要作用的新的細胞凋亡途徑中的組分。這個途徑似乎由連接到細胞內膜、位於儲存鈣的細胞器例如內質網和線粒體中的 σ_2 受體組成，該等 σ_2 受體也具有從該等細胞器釋放鈣的能力。鈣信號可以用於正常細胞的信號傳導途徑和/或誘導細胞凋亡。

【0007】 σ_2 受體的激動劑誘導細胞形態的改變、幾種類型的細胞系中的細胞凋亡，並且調節p-糖蛋白mRNA的表現，使得它們可能作為抗腫瘤劑用於治療癌症。事實上，已觀察到 σ_2 受體激動劑誘導對損害DNA的常見抗腫瘤劑具有抗性的乳腺癌細胞系中的細胞凋亡。另外， σ_2 受體的激動劑在激動劑不是細胞毒性的濃度下增強該等抗腫瘤劑的細胞毒性作用。因此， σ_2 受體的激動劑可以作為抗腫瘤劑、以誘導細胞凋亡的劑量或以亞毒性劑量與其他抗腫瘤劑聯合使用，以回復藥物抗性，從而允許使用較低劑量的抗腫瘤劑，並顯著降低其不良反應。

【0008】 σ_2 受體的拮抗劑可以預防由典型的神經抑制劑引起的不可逆的運動副作用。事實上，已經發現 σ_2 受體拮抗劑可用作改善由於使用典型的抗精神病藥物例如氟哌醇對精神病進行長期治療而在患者中出現的延遲運動障礙的削弱作用的藥劑。 σ_2 受

體似乎還在阻斷該等受體可能是有用的某些退行性失調中起作用。

【0009】 內源性 σ 配位基係未知的，雖然孕酮已被認為係其中之一。可能的 σ 位點介導的藥物作用包括調節穀胺酸受體功能、神經遞質反應、神經保護、行為和認知（奎利恩（Quirion, R）等人，藥理科學趨勢（Trends Pharmacol.Sci.），1992, 13: 85-86）。大多數研究已經暗示 σ 結合位點（受體）係信號轉導級聯的質膜元件。報導為選擇性 σ 配位基的藥物已被評價為抗精神病藥（漢娜（Hanner, M）等人，美國國家科學院院刊（Proc. Natl. Acad. Sci.），1996, 93: 8072-8077）。存在於CNS、免疫和內分泌系統中的 σ 受體已經提示其可以充當三個系統之間的連接的可能性。

【0010】 考慮到 σ 受體的激動劑或拮抗劑的潛在治療應用，已經進行了大量的努力來發現選擇性配位基。因此，先前技術揭露了不同的 σ 受體配位基。

【0011】 例如，國際專利申請案WO 2007/098961描述了具有針對 σ 受體的藥理活性的4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩衍生物。

【0012】 螺環[苯并哌喃]或螺環[苯并呋喃]衍生物也揭露於EP 1847542中，和具有針對 σ 受體的藥理活性的吡啶衍生物一樣（EP 1634873）。

【0013】 WO 2009/071657揭露了一些三環三唑化合物，儘管在結構上不同於具有針對 σ 受體的活性的本發明的化合物。

【0014】 然而，仍然需要找到具有針對 σ 受體的藥理活性的

化合物，該化合物係有效的和具有選擇性的和/或具有良好的“可藥性（drugability）”性質，即與給予、分佈、代謝和排泄相關的良好藥物性質。

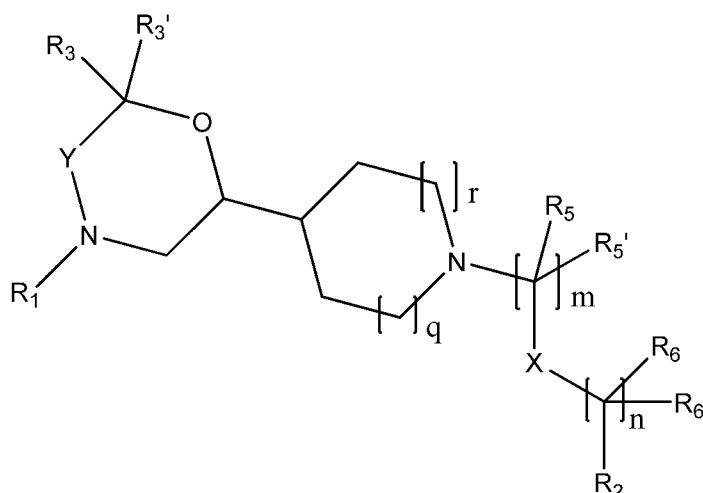
【0015】 令人驚訝的是，已經觀察到具有通式 (I) 之新的經取代的咪啉衍生物顯示對 σ_1 受體的從良好到優異的選擇性親和力。因此，該等化合物特別適合作為用於預防和/或治療與 σ 受體相關的失調或疾病的藥物中的藥理學活性劑。

【發明內容】

【0016】 本發明揭露了對 σ 受體具有高親和力並在生理介質中具有高溶解度的新穎化合物，其可用於治療 σ 相關的失調或疾病。

【0017】 由於本發明旨在提供作為 σ_1 受體配位基的化合物或化學相關系列化合物，如果化合物具有以 K_i 表示的結合（較佳的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ ），它係非常較佳的實施方式。

【0018】 本發明在主要方面涉及具有通式 (I) 之化合物，



(I)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 X 、 Y 、 m 、 n 、 q 和 r 係如下面在詳細說明中所定義的。

【0019】 本發明的另外目的涉及製備具有通式 (I) 之化合物之方法。

【0020】 本發明的另外目的涉及用於製備具有通式 (I) 之化合物的中間體化合物之用途。

【0021】 包含具有式 (I) 之化合物的藥物組成物也是本發明之目的。

【0022】 最後，本發明之目的是化合物作為藥物並且尤其是用於治療疼痛和疼痛相關的病症之用途。

【實施方式】

【0023】 本發明揭露了對 σ 受體具有高親和力並在生理介質中具有高溶解度的新穎化合物，其可用於治療 σ 相關的失調或疾病。

【0024】 由於本發明旨在提供作為 σ_1 受體配位基的化合物或化學相關系列化合物，如果化合物具有以 K_i 表示的結合（較佳的是 < 1000 nM，更較佳的是 < 500 nM，甚至更較佳的是 < 100 nM），它係非常較佳的實施方式。

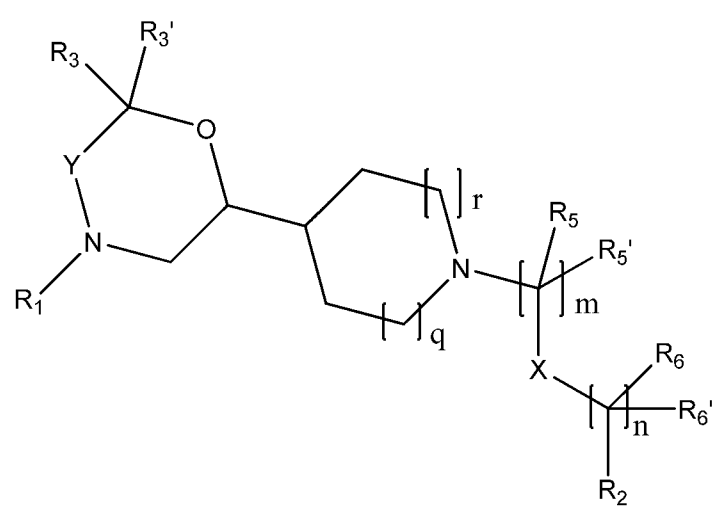
【0025】 有利地，根據本發明的化合物將另外顯示一個或多個以下功能： σ_1 受體拮抗作用。然而，必須注意的是，功能“拮

抗作用”和“激動作用”也在其作用方面被細分為亞功能，如部分激動或反向激動。因此，化合物的功能應當被認為在相對廣泛的頻寬內。

【0026】拮抗劑阻斷或抑制激動劑介導的反應。已知的亞功能是中性拮抗劑或反向激動劑。

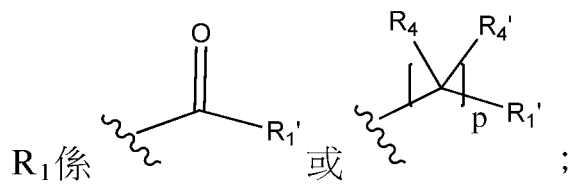
【0027】激動劑使受體的活性增加超過其基礎水平。已知的亞功能是完全激動劑或部分激動劑。

【0028】本發明在主要方面涉及具有通式 (I) 之化合物，
在具體的方面，本發明涉及具有通式 (I) 之化合物：



(I)

其中



m 係1、2、3、4或5；

n 係0、1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_{x'})-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_{x'}選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R₃和R_{3'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經

取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地，R₃和R_{3'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R₄和R_{4'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₉和-C(O)OR₉；

其中R₉選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₉烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₉烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₉炔基；

R₅和R_{5'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、-CHOR₈和-C(O)OR₈；

其中R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地R₅和R_{5'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

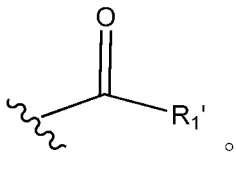
R₆和R_{6'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₁₀和-C(O)OR₁₀；

其中R₁₀選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

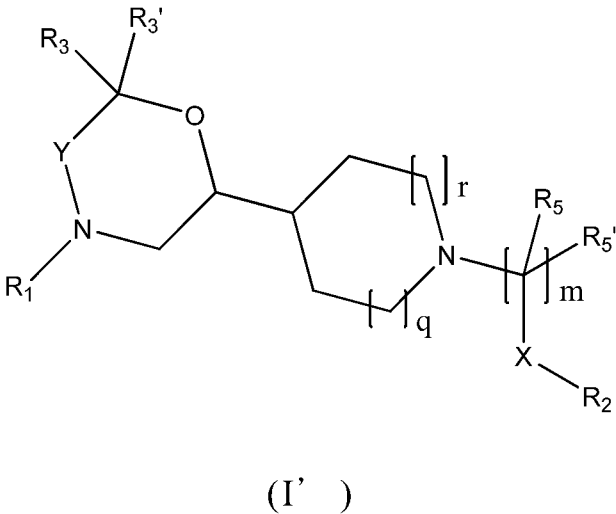
根據本發明的該等化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0029】 在另一個實施方式中，根據本發明的該等化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽的形式。

【0030】 在進一步的實施方式中，以下附帶條件適用：

- 當Y係-C(O)-時，那麼R₁不是 。

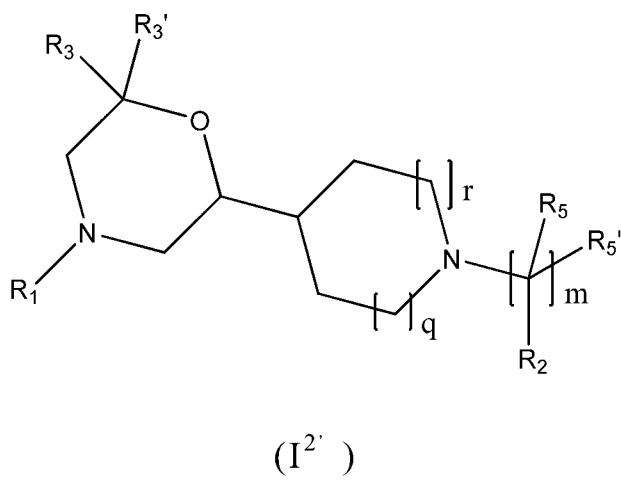
【0031】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I') 之化合物



其中，R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、X、Y、m、q和r係如在說

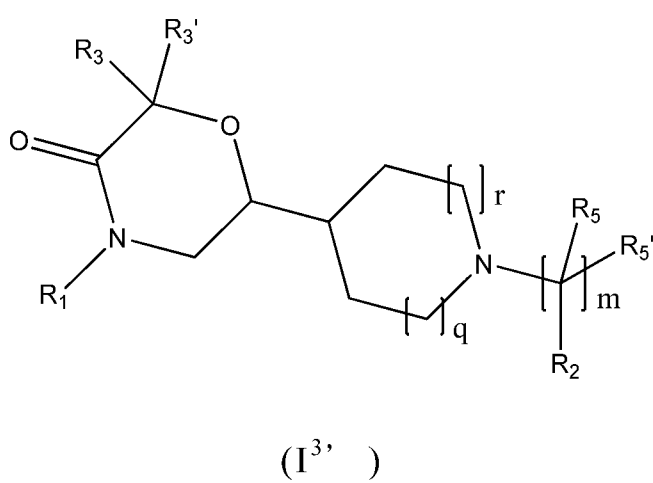
明書中所定義的。

【0032】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{2'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、X、m、q和r係如在說明書中所定義的。

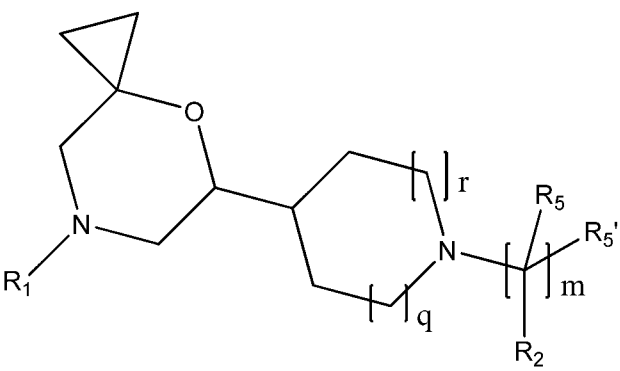
【0033】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{3'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0034】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係

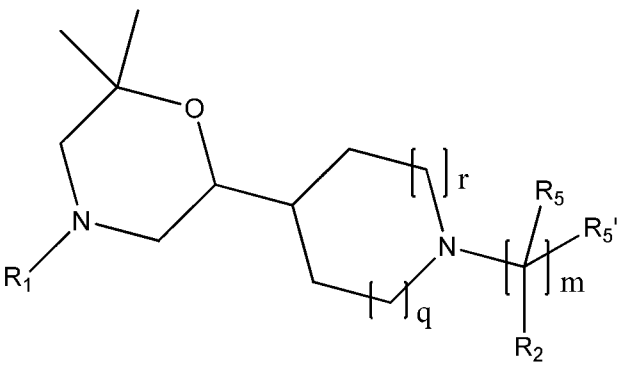
具有通式 (I^{4'}) 之化合物



(I^{4'})

其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

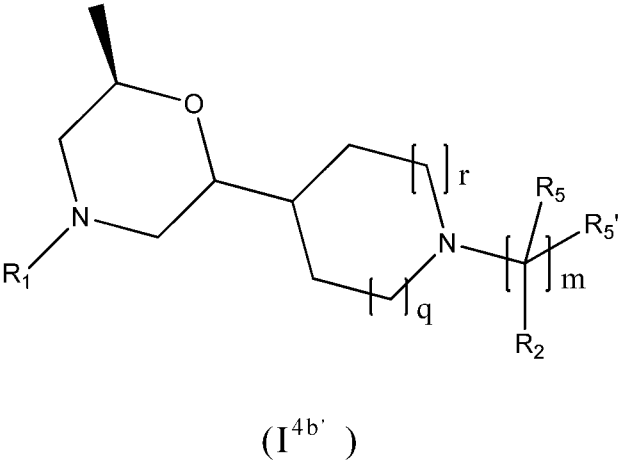
【0035】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{4a'}) 之化合物，



(I^{4a'})

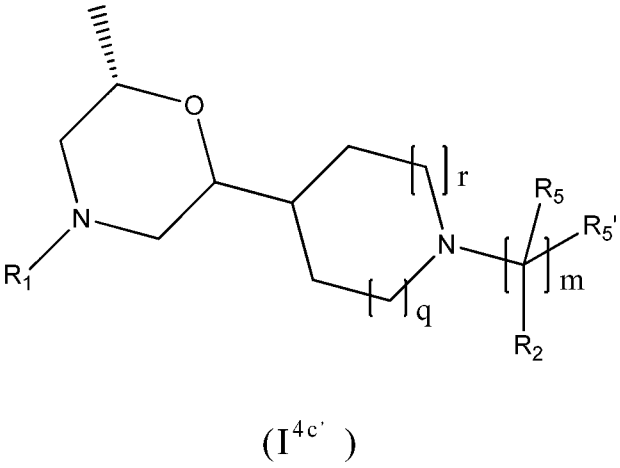
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0036】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{4b'}) 之化合物



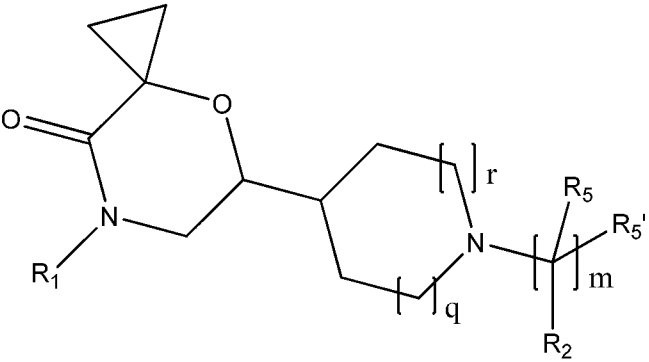
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0037】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{4c'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

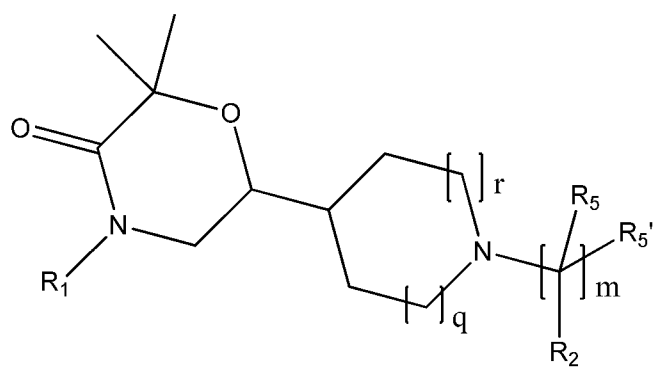
【0038】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5'}) 之化合物





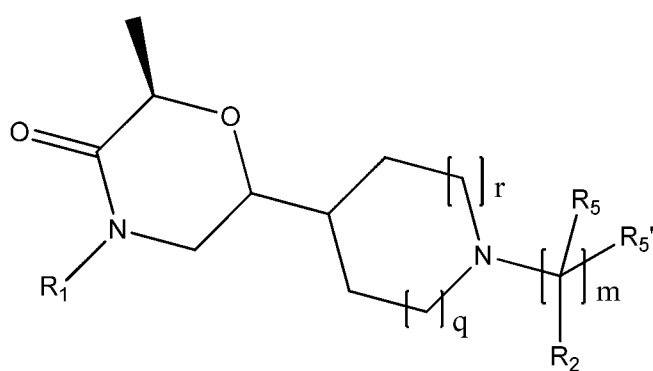
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0039】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5a'}) 之化合物



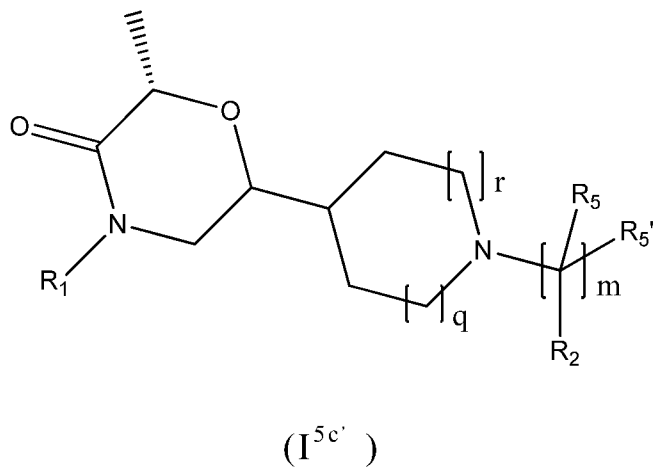
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0040】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5b'}) 之化合物



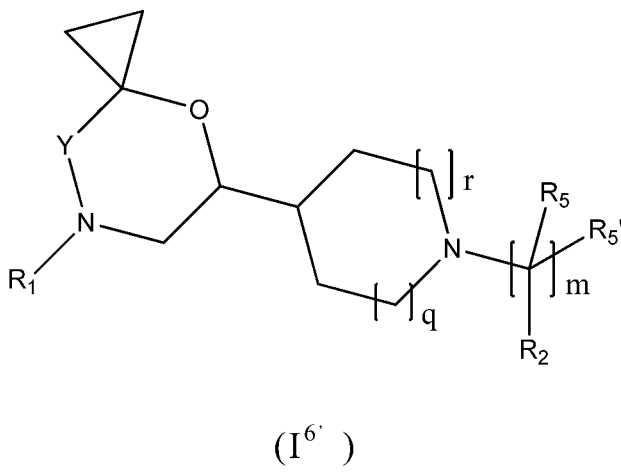
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0041】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{5c'}) 之化合物



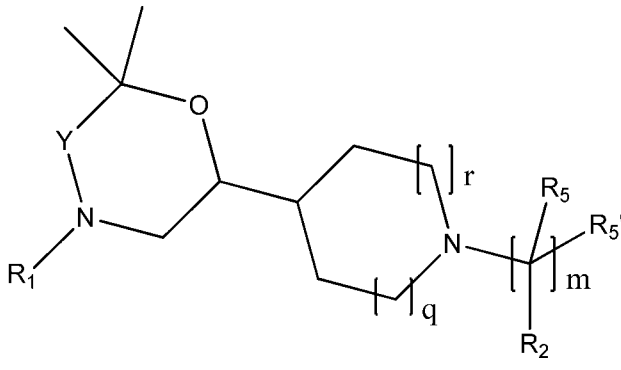
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0042】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

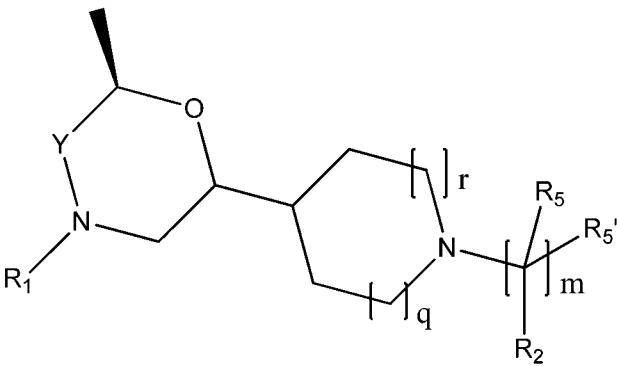
【0043】 在進一步的實施方式中，對於具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6a'}) 之化合物





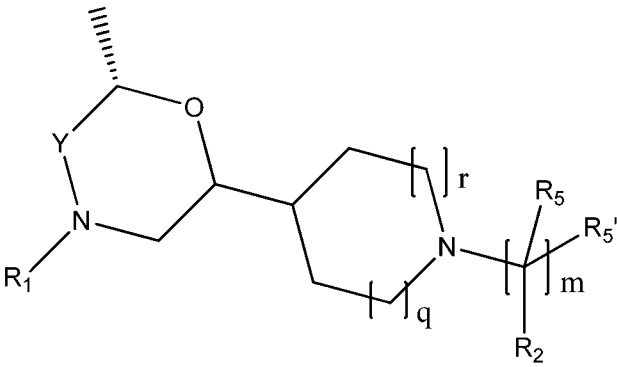
其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0044】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6b'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

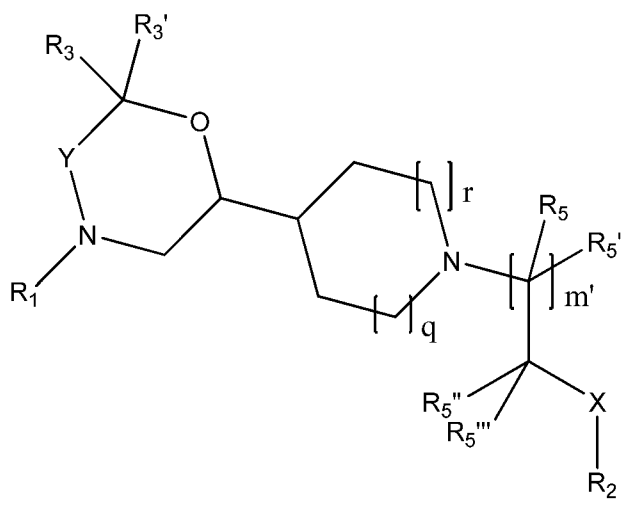
【0045】 在進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物係具有通式 (I^{6c'}) 之化合物



其中R₁、R₂、R₅、R_{5'}、Y、m、q和r係如在說明書中所定義的。

【0046】 為了清楚起見，還參考以下關於烷基等或芳基等的取代的定義中的以下陳述，“其中當不同的自由基R₁至R_{14'}，…以

及 R_x 、 $R_{x'}$ 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的”。
該陳述反映在以下起源於並落入通式 (I') 連同式 (I) 之通式 (I^{7'}) 中。



(I^{7'})

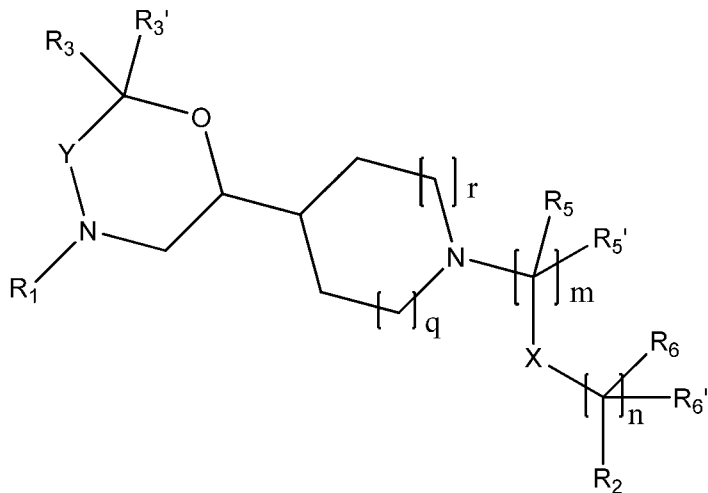
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 X 、 Y 、 q 和 r 係如在說明書中所定義的。另外，將 m' （係0或1）、 $R_{5''}$ 和 $R_{5'''}$ 加入。因此，如上所述，這個陳述反映在 $R_{5''}$ 和 $R_{5'''}$ 係或可以是與 R_5 和 $R_{5'}$ 不同或相同，並且-相應地- m' 係0或1，自然起源於 m （在通式 (I) 或 (I') 中係1或2）。

【0047】 對於通式如通式 (I) 以及上述其他通式 (I') 至 (I^{6c'}) 連同對於所有合成中間體，細節上作必要的修改將同樣適用。

【0048】 為了清楚起見，因為具有通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 之化合物被包括在通式 (I) 中，當那些基團存在於所提及的馬庫什（Markush）通式中時，在本說明

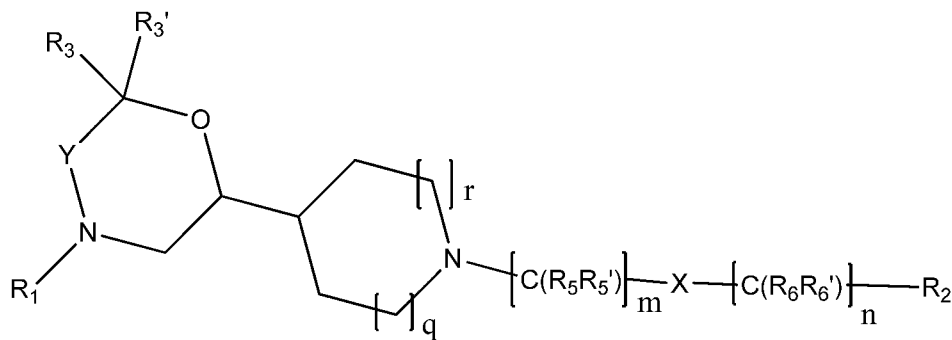
書中描述的並且涉及具有通式 (I) 之化合物的所有基團和定義也適用於具有通式 (I['])、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 和 (I^{7'}) 之化合物，連同所有合成的中間體。

【0049】 為了清楚起見，馬庫什通式 (I)



(I)

等同於



(IZ)

其中僅 -C(R₅R_{5'})-和 -C(R₆R_{6'})-被包括在括弧中並且 m 和 n 分別意指 -C(R₅R_{5'})-和 -C(R₆R_{6'})-重複的次數。這同樣將適用於馬庫什通式 (I['])、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、

(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'})，連同所有合成的中間體。

【0050】 另外，並且為了清楚起見，應當進一步理解的是，如果m或n係0，那麼X或R₂自然仍然存在於馬庫什通式 (I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 連同所有合成的中間體中。

【0051】 在本發明的上下文中，烷基被理解為意指飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋例如-CH₃和-CH₂-CH₃。在該等自由基中，C₁₋₂-烷基代表C1-或C2-烷基，C₁₋₃-烷基代表C1-、C2-或C3-烷基，C₁₋₄-烷基代表C1-、C2-、C3-或C4-烷基，C₁₋₅-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、或C5-烷基，C₁₋₆-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或C6-烷基，C₁₋₇-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或C7-烷基，C₁₋₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或C8-烷基，C₁₋₁₀-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或C10-烷基，並且C₁₋₁₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或C18-烷基。烷基自由基較佳的是甲基、乙基、丙基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基，如果被取代，也是CHF₂、CF₃或CH₂OH等。較佳的是，在本發明的上下文中烷基被理解為C₁₋₈烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊

基、己基、庚基、或辛基；較佳的是C₁₋₆烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、或己基；更較佳的是C₁₋₄烷基如甲基、乙基、丙基或丁基。

【0052】 烯基被理解為意指不飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋基團如（例如）-CH=CH-CH₃。烯基自由基較佳的是乙烯基（vinyl或ethenyl）、烯丙基（2-丙烯基）。較佳的是，在本發明的上下文中，烯基係C₂₋₁₀-烯基或C₂₋₈-烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、己烯、庚烯或辛烯；或是C₂₋₆-烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、或己烯；或是C₂₋₄-烯基，如乙烯、丙烯、或丁烯。

【0053】 炔基被理解為意指不飽和的、直鏈的或支鏈的烴，其可以是未經取代的或被取代一次或若干次。它涵蓋基團如（例如）-C≡C-CH₃（1-丙炔基）。較佳的是，在本發明的上下文中，炔基係C₂₋₁₀-炔基或C₂₋₈-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、己炔、庚炔、或辛炔；或是C₂₋₆-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔；或是C₂₋₄-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔。

【0054】 關於烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基和O-烷基 - 除非另外定義 - 在本發明的上下文中，術語經取代的被理解為意指在碳原子上的至少一個氫自由基被以下各項代替：鹵素（F、Cl、Br、I）、-NR_cR_{c'}、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-C(O)OR_c、-CN、-C(O)NR_cR_{c'}、鹵代烷基、鹵代烷氧基或-OC₁₋₆烷基，R_c係由R₁₁、R₁₂、R₁₃表示（R_{c'}係由R_{11'}、R_{12'}、R_{13'}表示；R_{c''}係由R_{11''}、R_{12''}、R_{13''}表示）。

示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示)，其中 R_1 至 R_{14} 和 R_x 和 R_x 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 同時存在於式 I 中時它們可以是相同的或不同的。

【0055】 更較佳的是，關於烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基或 O-烷基，在本發明的上下文中，經取代的被理解為任何被取代的烷基（也適用於烷基芳基、烷基雜環基或烷基環烷基）、烯基、炔基或 O-烷基係被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NR_cR_c$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $-OC_{1-6}$ 烷基， R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示（ R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示； R_c 係由 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 表示），其中 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 係如在說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 R_{14} 以及 R_x 和 R_x 同時存在於式 I 中時，它們可以是相同的或不同的。

【0056】 在相同分子上以及在相同碳原子上的多於一個的替代可以具有相同或不同的取代基。這包括例如在相同的 C 原子上（如在 CF_3 的情況下）或在相同分子的不同位置處（如在例如 $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ 的情況下）被替代的 3 個氫。

【0057】 在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為意指被鹵素（選自 F、Cl、Br、I）取代一次或若干次的烷基。它涵蓋例如 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-CH_2-CHCl_2$ 。較佳的是，在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為鹵素取代的 C_{1-4} -

烷基（代表鹵素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷基）。因此，鹵素取代的烷基自由基較佳的是甲基、乙基、丙基、和丁基。較佳的實例包括-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂、和-CF₃。

【0058】 在本發明的上下文中，鹵代烷氧基被理解為意指被鹵素（選自F、Cl、Br、I）取代一次或若干次的-O-烷基。它涵蓋例如-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂、-OCCl₃、-OCF₃和-OCH₂-CHCl₂。較佳的是，在本發明的上下文中，鹵代烷基被理解為鹵素-取代的-OC₁₋₄-烷基（代表鹵素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷氧基）。因此，鹵素取代的烷基自由基較佳的是O-甲基、O-乙基、O-丙基、和O-丁基。較佳的是實例包括-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂、和-OCF₃。

【0059】 在本發明的上下文中，環烷基被理解為意指飽和與不飽和（但不是芳香族）環烴（在環中沒有雜原子），其可以是未經取代的或被取代一次或若干次的。此外，C₃₋₄-環烷基代表C3-或C4-環烷基，C₃₋₅-環烷基代表C3-、C4-或C5-環烷基，C₃₋₆-環烷基代表C3-、C4-、C5-或C6-環烷基，C₃₋₇-環烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-或C7-環烷基，C₃₋₈-環烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或C8-環烷基，C₄₋₅-環烷基代表C4-或C5-環烷基，C₄₋₆-環烷基代表C4-、C5-或C6-環烷基，C₄₋₇-環烷基代表C4-、C5-、C6-或C7-環烷基，C₅₋₆-環烷基代表C5-或C6-環烷基並且C₅₋₇-環烷基代表C5-、C6-或C7-環烷基。實例係環丙基、2-甲基環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環庚基、環辛基，以及還有金剛烷基。較佳的是，在本發明的上下文中，環烷基係C₃₋₈環烷基如環

丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；或是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；或是 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，尤其是環戊基或環己基。

【0060】 芳基被理解為意指5至18員單環或多環系統，其具有至少一個芳香環，但即使在僅一個環中也沒有雜原子。實例係苯基、萘基、茋基、茚基、萘基、四氫萘基或二氫茚基、9H-萘基或茚基自由基，其可以是未經取代的或取代一次或若干次的。最較佳的是，在本發明的上下文中，芳基被理解為苯基、萘基或茚基，較佳的是苯基。

【0061】 雜環基自由基或基團（以下也稱為雜環基）被理解為意指5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個飽和或不飽和的環在環中含有一個或多個雜原子，該等雜原子來自下組，該組由以下各項組成：氮、氧和/或硫。雜環基團也可以被取代一次或若干次。

【0062】 實例包括非芳香族雜環基，例如四氫吡喃、側氧基氮雜環庚烷、咪啉、哌啶、吡咯啶，以及雜芳基例如呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、異喹啉、吡嗪、噻唑、苯并噻唑、吡嗪、苯并三唑、呋唑和噻唑啉。

【0063】 如在此所理解的，雜環基內的亞組包括雜芳基和非芳香族雜環基。

- 雜芳基（等同於雜芳香族自由基或芳香族雜環基）係一

個或多個環的芳香族5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個芳香環在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是為一個或兩個環的芳香族5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個芳香環在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并噻唑、吡啶、苯并三唑、呋喃、喹啉、噻唑、咪唑、吡唑、嘧啶、噻吩和苯并咪唑；

- 非芳香族雜環基係一個或多個環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環 - 則該（或該等）環不是芳香族的 - 在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是為一個或兩個環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中一個或全部兩個環 - 則該一個或兩個環不是芳香族的 - 在環中含有一個或多個來自由氮、氧和/或硫組成的雜原子，更較佳的是選自奧沙西洋、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、側氧基吡咯啉、苯并二噁啉、氧雜環丁烷，尤其是苯并二噁啉、咪啉、四氫哌喃、哌啶、側氧基吡咯啉、氧雜環丁烷和吡咯啉。

【0064】 較佳的是，在本發明的上下文中，雜環基被定義為一個或多個飽和或不飽和環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子。較佳的是其為一個或兩個飽和或不飽和環的5至18員單環或多環雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一

個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子。

【0065】 雜環基的較佳的實例包括氧雜環丁烷、側氧基氮雜環庚烷、吡咯啉、咪唑、嘮二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌啉、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異嘮唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啉、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啉、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并嘮唑側氧基吡咯啉、嘧啶、苯并二氧戊環 (benzodioxolane)、苯并二嘮呋、呋唑和喹唑啉，尤其是吡啶、吡啉、吲唑、苯并二嘮呋、噻唑、苯并噻唑、咪啉、四氫哌喃、吡唑、咪唑、哌啶、噻吩、吲哚、苯并咪唑、吡咯并[2,3-b]吡啶、苯并嘮唑、側氧基吡咯啉、嘧啶、側氧基氮雜環庚烷、氧雜環丁烷和吡咯啉。

【0066】 在本發明的上下文中，側氧基吡咯啉被理解為意指吡咯啉-2-酮。

【0067】 關於芳香族雜環基（雜芳基）、非芳香族雜環基、芳基和環烷基，當環系統同時落入上述環定義的兩個或更多個內時，那麼如果至少一個芳香族環含有雜原子，首先將環系統定義為芳香族雜環基（雜芳基）。如果芳香族環沒有包含雜原子，那麼如果至少一個非芳香族環含有雜原子，該環系統被定義為非芳香族雜環基。如果非芳香族環沒有包含雜原子，那麼如果它包含至少一個芳基環，該環系統被定義為芳基。如果不存在芳基，那麼如果存在至少一個非芳香族環烴，該環系統被定義為環烷基。

【0068】 在本發明的上下文中，烷基芳基被理解為意指藉由

C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的芳基基團（參見上文），其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是烷基芳基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的芳基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基芳基係苺基（即-CH₂-苺基）。

【0069】 在本發明的上下文中，烷基雜環基被理解為意指藉由C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的雜環基基團，其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是，烷基雜環基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的雜環基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基雜環基係-CH₂-吡啶。

【0070】 在本發明的上下文中，烷基環烷基被理解為意指藉由C₁₋₆-烷基（參見上文）連接到另一個原子的環烷基基團，其可以是支鏈或直鏈的，並且是未經取代的或被取代一次或若干次的。較佳的是，烷基環烷基被理解為意指藉由1至4（-CH₂-）基團連接至另一個原子的環烷基基團（參見上文）。最較佳的是，烷基環烷基係-CH₂-環丙基。

【0071】 較佳的是，芳基係單環芳基。更較佳的是，芳基係5、6或7員單環芳基。甚至更較佳的是，芳基係5或6員單環芳基。

【0072】 較佳的是，雜芳基係單環雜芳基。更較佳的是，雜芳基係5、6或7員單環雜芳基。甚至更較佳的是，雜芳基係5或6員單環雜芳基。

【0073】較佳的是，非芳香族雜環基係單環非芳香族雜環基。更較佳的是，非芳香族雜環基係4、5、6或7員單環非芳香族雜環基。甚至更較佳的是，非芳香族雜環基係5或6員單環非芳香族雜環基。

【0074】較佳的是，環烷基係單環環烷基。更較佳的是，環烷基係3、4、5、6、7或8員單環環烷基。甚至更較佳的是，環烷基係3、4、5或6員單環環烷基。

【0075】關於芳基（包括烷基-芳基）、環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基-雜環基），經取代的被理解為 - 除非另外定義 - 意指芳基或烷基-芳基、環烷基或烷基-環烷基；雜環基或烷基-雜環基的環系統被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_cR_{c'}$ 、 $-C(O)OR_c$ 、 $NR_cC(O)R_{c'}$ 、 $-C(O)NR_cR_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2R_{c'}$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_cC(O)NR_{c''}R_{c''}$ 、 $-S(O)_2NR_cR_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2NR_{c''}R_{c''}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 或 $C(CH_3)OR_c$ ； $NR_cR_{c'}$ ，其中 R_c 、 $R_{c'}$ 、 $R_{c''}$ 和 $R_{c''}$ 獨立地係H或飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 C_{1-6} -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 C_{1-6} -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-O-C_{1-6}$ -烷基（烷氧基）；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-S-C_{1-6}$ -烷基；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基-基團；飽和的或不飽和的、直鏈的或支鏈的、經取代的或未經取代的 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基-

基團；經取代的或未經取代的芳基或烷基-芳基；經取代的或未經取代的環烷基或烷基-環烷基；經取代的或未經取代的雜環基或烷基-雜環基， R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個（ R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個； $R_{c'}$ 係 $R_{11'}$ 、 $R_{12'}$ 或 $R_{14'}$ 中的一個； $R_{c''}$ 係 $R_{11''}$ 、 $R_{12''}$ 或 $R_{14''}$ 中的一個； $R_{c'''}'$ 係 $R_{11'''}$ 、 $R_{12'''}$ 或 $R_{14'''}$ 中的一個； $R_{c''''}$ 係 $R_{11''''}$ 、 $R_{12''''}$ 或 $R_{14''''}$ 中的一個），其中 R_1 至 $R_{14''''}$ 和 R_x 和 R_x' 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 $R_{14''''}$ 以及 R_x 和 R_x' 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的。

【0076】 最較佳的是，在本發明的上下文中，關於芳基（包括烷基-芳基）、環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基-雜環基），經取代的被理解為被取代的任何芳基、環烷基和雜環基（也適用於烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中）係被以下各項中的一個或多個取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_cR_{c''''}$ 、 $NR_cC(O)R_{c'}$ 、 $-NR_cS(O)_2R_{c'}$ 、 $=O$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、或 $C(CH_3)OR_c$ ；未經取代的或被 OR_c 或鹵素（F、Cl、I、Br）中的一個或多個取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-CN$ 、或未經取代的或被 OR_c 或鹵素（F、Cl、I、Br）中的一個或多個取代的 $-C_{1-4}$ 烷基， R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個（ R_c 係 R_{11} 、 R_{12} 或 R_{14} 中的一個； $R_{c'}$ 係 $R_{11'}$ 、 $R_{12'}$ 或 $R_{14'}$ 中的一個； $R_{c''}$ 係 $R_{11''}$ 、 $R_{12''}$ 或 $R_{14''}$ 中的一個； $R_{c'''}'$ 係 $R_{11'''}$ 、 $R_{12'''}$ 或 $R_{14'''}$ 中的一個； $R_{c''''}$ 係 $R_{11''''}$ 、 $R_{12''''}$ 或 $R_{14''''}$ 中的一個），其中 R_1 至 $R_{14''''}$ 以及 R_x 和 R_x' 係如說明書中所定義的，並且其中當不同的自由基 R_1 至 $R_{14''''}$ 以及 R_x 和 R_x' 同時存在於式I中時，它們可以是相同的或不同的。

【0077】除了上面提到的取代，關於環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基雜環基）即非芳香族雜環基（包括非芳香族烷基-雜環基），經取代的也被理解 - 除非另外定義 - 為意指環烷基或烷基-環烷基的環系統的取代；具有  或=O的非芳香族雜環基或非芳香族烷基-雜環基的取代。

【0078】關於環烷基（包括烷基-環烷基）、或雜環基（包括烷基雜環基）即非芳香族雜環基（包括非芳香族烷基-雜環基），經取代的也被理解 - 除非另外定義 - 為意指環烷基或烷基-環烷基的環系統的取代；具有  （導致螺環結構）或具有=O的非芳香族雜環基或非芳香族烷基-雜環基的取代。

【0079】環系統係由所連接的原子的至少一個環組成的系統，而且還包括所連接的原子的兩個或更多個環接合的系統，其中“接合”意指各自的環共用一個（如螺環結構）、兩個或更多個原子，該等原子係兩個接合的環的一個或多個成員。

【0080】術語“離去基團”意指在鍵異裂中離開的帶有一對電子的分子片段。離去基團可以是陰離子或中性分子。常見的陰離子離去基團係鹵化物例如Cl⁻、Br⁻和I⁻，以及磺酸酯，例如甲苯磺酸酯（TsO⁻）或甲磺酸酯。

【0081】術語“鹽”應理解為意指根據本發明使用的活性化化合物的任何形式，其中其採取離子形式或帶電荷，並與反離子（陽離子或陰離子）偶聯或在溶液中。由此也可以理解為活性化化合物與其他分子和離子的複合物，特別是經由離子相互作用的複合物。

【0082】 在本發明的上下文中，術語“生理學上可接受的鹽”意指如果適當地用於治療（特別是如果在人和/或哺乳動物上使用或應用），生理學上耐受的任何鹽（大部分時間意味著不是有毒的，特別是不由反離子引起的）。

【0083】 該等生理上可接受的鹽可以用陽離子或鹼形成，並且在本發明的上下文中被理解為意指根據本發明使用的至少一種化合物 - 通常為（去質子化的）酸 - 作為陰離子與至少一種（係較的是無機的）陽離子的鹽，該鹽係生理上耐受的 - 特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特別較佳的是鹼金屬和鹼土金屬的鹽，以及具有 NH_4 的那些，但尤其是（單）鈉或（二）鈉、（單）鉀或（二）鉀、鎂或鈣鹽。

【0084】 生理上可接受的鹽可以用陰離子或酸形成，並且在本發明的上下文中被理解為意指根據本發明使用的至少一種化合物作為陽離子與至少一種陰離子的鹽，該鹽係生理上耐受的 - 特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特別地，在本發明的上下文中，這應當理解為與生理上耐受的酸形成的鹽，即特定活性化合物與生理上耐受的無機或有機酸形成的鹽，特別是如果用於人和/或哺乳動物上的話。特定酸的生理上耐受的鹽的實例係以下各項的鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、扁桃酸、富馬酸、乳酸或檸檬酸。

【0085】 本發明的化合物能以結晶形式或以遊離化合物如遊離鹼或遊離酸的形式存在。

【0086】 作為根據本發明的化合物（如根據上文定義的通式I

的化合物)的溶劑化物的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。溶劑化作用的方法在本領域中通常是已知的。合適的溶劑化物係藥學上可接受的溶劑化物。根據本發明的術語“溶劑化物”應被理解為意指根據本發明的活性化合物的任何形式，其中該化合物已經經由非共價結合附接到另一個分子(最可能是極性溶劑)。特別較佳的實例包括水合物和醇化物，如甲醇化物或乙醇化物。

【0087】 作為根據本發明的化合物(如根據上文定義的通式I的化合物)的前藥的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。術語“前藥”以其最廣泛的含義使用，並且涵蓋在體內轉化為本發明化合物的那些衍生物。這樣的衍生物容易被熟習該項技術者想到，並且取決於分子中存在的官能團，包括但不限於本發明化合物的以下衍生物：酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽磺酸酯、胺基甲酸酯和醯胺。生產給定作用化合物的前藥的眾所周知的方法的實例係熟習該項技術者已知的，並且可以發現於例如 Krogsgaard-Larsen等人，“藥物設計和發現教科書(Textbook of Drug design and Discovery)”泰勒與法蘭西斯出版社(Taylor & Francis)(2002年4月)中。

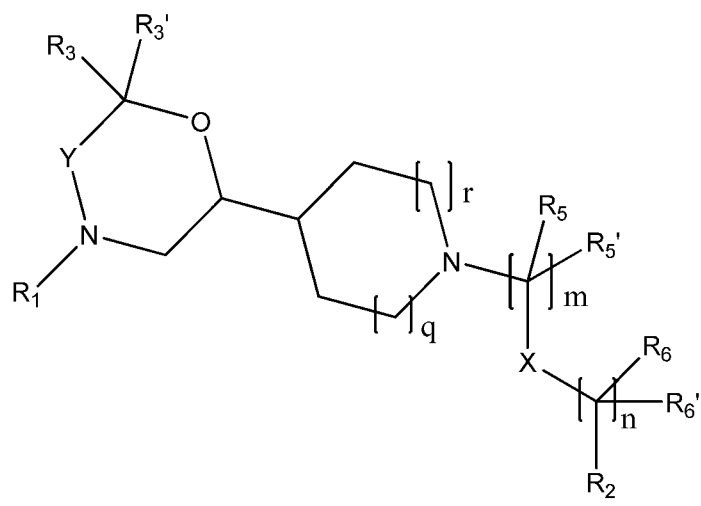
【0088】 作為根據本發明的化合物(如根據上文定義的通式I的化合物)的N-氧化物的任何化合物應理解為也包括在本發明的範圍內。

【0089】 除非另有說明，本發明的化合物還意指包括僅在一個或多個同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如，除了

用氘或氚替代氫，或用¹³C-或¹⁴C-富集的碳替代碳或用¹⁵N-富集的氮替代氮之外，具有本發明結構的化合物係在本發明的範圍內。

【0090】 具有式 (I) 之化合物及其鹽或該等化合物的溶劑化物較佳的是處於藥學上可接受的形式或基本上純的形式。藥學上可接受的形式尤其意指除了正常藥物添加劑如稀釋劑和載體之外具有藥學上可接受的純度水平，並且不包括在正常劑量水平下被認為有毒性的物質。藥物物質的純度水平較佳高於50%，更較佳高於70%，最較佳高於90%。在較佳的實施方式中，係高於95%的具有式 (I) 之化合物或其鹽。這也適用於其溶劑化物或前藥。

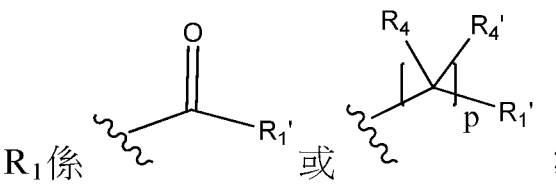
【0091】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物



(I)

係如下化合物，其中

其中



m係1、2、3、4或5；

n係0、1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_x')-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_x' 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₁' 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

其中 $R_{1'}$ 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{11'}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11'}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{11}$ ；

另外， $R_{1'}$ 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或 $=O$ 取代；

其中 $R_{1'}$ 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代： $-OR_{11}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{11}R_{11'}$ ；

其中 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{11''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 $-Boc$ ；

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中在 $R_{2'}$ 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}'$ 、 R_{12}'' 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CN}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12}'$ 、 R_{12}'' 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{12}$ ；

另外， R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中在 R_2 中的該烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-\text{OR}_{12}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$ ；

其中 R_{12} 、 R_{12}' 和 R_{12}'' 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{12}'' 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

R_3 和 R_3' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-\text{CHOR}_9$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或

未經取代的C₂₋₉烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₉炔基；

R₅和R_{5'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、-CHOR₈和-C(O)OR₈；

其中R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地R₅和R_{5'} 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

R₆和R_{6'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₁₀和-C(O)OR₁₀；

其中R₁₀選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

除了在R_{1'} 或R₂中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：-OR₁₃、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和-NR₁₃R_{13'}...；

其中R₁₃，獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、和未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{13'}... 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

除了在 $R_{1'}$ 或 R_2 中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)R_{14'}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)NR_{14'}$ 、 $R_{14'}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-S(O)R_{14}$ 、 $S(O)_2R_{14}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}$ 、 $R_{14'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{14}$ ；

另外，其中除了在 $R_{1'}$ 或 R_2 中定義的那些之外，環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中 R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 係獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中 $R_{14''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

根據本發明的該等較佳化合物視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0092】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

m 係1、2、3、4或5；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0093】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

n 係0、1、2、3、4或5；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0094】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

p 係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0095】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

q 係0、1或2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0096】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

r 係 0、1 或 2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0097】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

X 係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_{x'})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

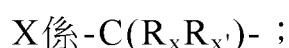
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0098】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

X 係鍵；

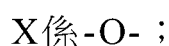
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0099】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



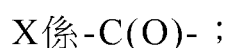
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0100】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



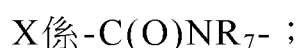
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0101】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0102】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



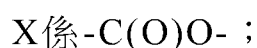
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0103】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0104】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0105】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-CH₂-或-C(O)-；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0106】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-CH₂-；

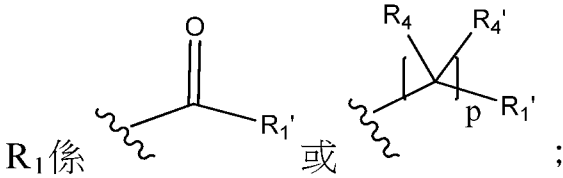
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0107】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

Y係-C(O)-；

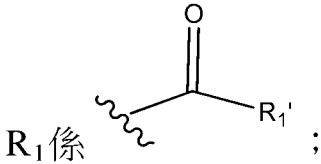
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0108】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

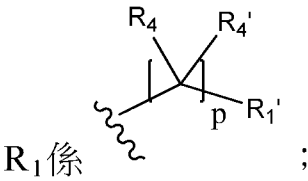
【0109】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0110】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通

式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0111】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_1 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0112】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_1 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基和經取代的或未經取代的芳基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0113】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_1 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基和經取代的或未經取代的芳基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0114】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0115】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基和經取代的或未經取代的芳基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0116】 在進一步的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_2 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基和經取代的或未經取代的芳基，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0117】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_3 和 R_3' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構

物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0118】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0119】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0120】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 R_5 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0121】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0122】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的非芳香族雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳

的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0123】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基，而 m 係1， X 係鍵， n 係0並且 R_2 係氫，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0124】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的非芳香族雜環基，而 m 係1， X 係鍵， n 係0並且 R_2 係氫，

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0125】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_6 和 R_6 ：獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_{10}$ 和 $-C(O)OR_{10}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0126】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_7 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0127】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0128】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0129】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{10} 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0130】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{11'}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0131】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0132】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

$R_{11''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0133】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0134】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0135】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

$R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 -Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0136】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} , 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

R_{13} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0137】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} ，獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0138】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{13} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0139】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中 $R_{14''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0140】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_{14} 、 $R_{14'}$ 和 $R_{14''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經

取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0141】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R₁₄ 選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0142】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_x 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳

的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0143】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x 選自鹵素或經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、和 $-OR_7$ ；

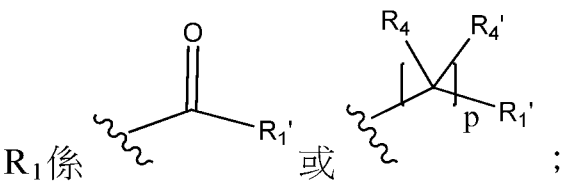
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0144】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中

R_x 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0145】 在另一個較佳的實施方式中，根據本發明的具有通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中



m 係 1、2、3、4 或 5 ；

n 係 0、1、2、3、4 或 5 ；

p 係 0 或 1 ；

q 係 0、1 或 2 ；

r 係 0、1 或 2 ；

Y 係 $\text{---CH}_2\text{---}$ 或 ---C(O)--- ；

X 係 鍵、 $\text{---C(R}_x\text{R}_{x'})\text{---}$ 、 ---C(O)--- 、 ---O--- 、 $\text{---C(O)NR}_7\text{---}$ 、 $\text{---NR}_7\text{C(O)---}$ 或 ---C(O)O--- ；

R_1 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基 ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；更較佳的是 C_{1-6} 烷基係甲基、乙基或異丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是 C_{1-6} 烷基係甲基、異丙基或異丁基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、噻

啖、哌啖、哌咩、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異呋唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡咩、吡咯并[2,3b]吡啖、喹啉、異喹啉、吡咩、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并呋唑側氧基吡咯啖、嘧啖、苯并二氧戊環、苯并二呋咄、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R₃和R_{3'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；較佳的是，C₁₋₆烷基係甲基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

其中

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；更較佳的是，環烷基係環丙基；

和/或

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_5 和 R_5 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三

唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啉、噻啉、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和喹啉；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_5 和 R_5 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

其中

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、噻啉、哌啶、哌啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、

苯并呋唑側氧基吡咯啉、嘧啉、苯并二氧戊環、苯并二呋咄、呋咄和喹唑啉；較佳的是，雜環基係非芳香族雜環基；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R₆和R_{6'} 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、-CHOR₁₀和-C(O)OR₁₀；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經

取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₈選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{10} 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{11} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 **-Boc**；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 R_{12} 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和 **-Boc**；

其中

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₁₃,獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、和未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{13'}···選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R₁₄、R_{14'}和R_{14''}獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中R_{14''}···選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基和蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和喹唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或

R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

R_{x'} 選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

其中

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0146】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I) 之化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁ 中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是C₁₋₆烷基係甲基、乙基或異丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是係一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘮二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異嘮唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并嘮唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二嘮咄、咪唑和喹啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0147】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)

之化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_2 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；更較佳的是 C_{1-6} 烷基係甲基、異丙基或異丁基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；更較佳的是苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘧啶、四唑、吡啶、噻吩、吡喃、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫吡喃、咪啉、二氫吲哚、呋喃、三唑、異嘧啶、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]

吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡咯、苯并三唑、
 苯并呋喃側氧基吡啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二呋喃、呋
 喃和噻吩；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環
 庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、
 環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁
 基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構
 物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳
 的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的
 形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0148】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式
 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中
 定義的 R_3 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、
 異丙基和2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0149】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_3 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和 2-甲基丙基；較佳的是， C_{1-6} 烷基係甲基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0150】 在本發明的另外的較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的與連接的 C 原子形成經取代的或未經取代的環烷基的 R_3 和 R_3 中，

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；更較佳的是，環烷基係環丙基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0151】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₄和R_{4'}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0152】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_5 和 R_5' 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基、或蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、嘮二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三唑、異嘮唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、

苯并呋唑側氧基吡咯啉、嘧啉、苯并二氧戊環、苯并二呋喃、呋唑和噻唑啉；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0153】 在本發明的另外的較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在與連接的C原子形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基的 R_5 和 R_5' 中，如本發明的任何實施方式中定義的，

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、呋二唑、四唑、吡啉、嘧啉、哌啉、哌啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡啶、呋喃、三

唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啉、噻啉、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和喹啉；該雜環基較佳的是非芳香族雜環基；

和/或

環烷基係 C_{3-8} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是 C_{3-7} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自 C_{3-6} 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0154】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_6 和 R_6' 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0155】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₇中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0156】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₈中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0157】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₉中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構

物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0158】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{10} 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0159】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；較佳的是甲基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0160】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₁...中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0161】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{12} 、 R_{12}' 和 R_{12}'' 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0162】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_{12}'' 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0163】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₃和R_{13'}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0164】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₄、R_{14'}和R_{14''}中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

和/或

芳基選自苯基、萘基和蒽；較佳的是萘基或苯基；

和/或

雜環基係一個或多個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子；較佳的是一個或兩個飽和或不飽和環的雜環的環系統，其中至少一個環在環中含有一個或多個選自由氮、氧和/或硫組成的組的雜原子，更較佳的是選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吡唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、咪啉、二氫吡嗪、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡嗪、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧戊環、苯并二噁呋、呋唑和噻唑啉；

和/或

環烷基係C₃₋₈環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或環辛基；較佳的是C₃₋₇環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基；更較佳的是，來自C₃₋₆環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0165】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的R₁₄中，

C₁₋₆烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C₂₋₆-烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0166】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_x 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C_{2-6} -炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0167】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係如下化合物，其中在如本發明的任何實施方式中定義的 R_x 中，

C_{1-6} 烷基較佳的是選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基和2-甲基丙基；

和/或

C_{2-6} -烯基較佳的是選自乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯和己烯；

和/或

C₂₋₆-炔基較佳的是選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔和己炔；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0168】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

n係0、1、2、3、4或5；較佳的是n係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0169】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

m係1、2、3、4或5；較佳的是，m係1或2；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0170】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

p係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0171】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

q係0、1或2；較佳的是q係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0172】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

r係0、1或2；較佳的是r係0或1；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0173】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

X係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_{x'})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；較佳的是，X係鍵；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0174】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

Y係 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0175】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係如下化合物，其中

X係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_{x'})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；較佳的是，X係鍵；和/或

m係1、2、3、4或5；較佳的是，m係1或2；和/或

n係0、1、2、3、4或5；較佳的是，n係0或1；和/或

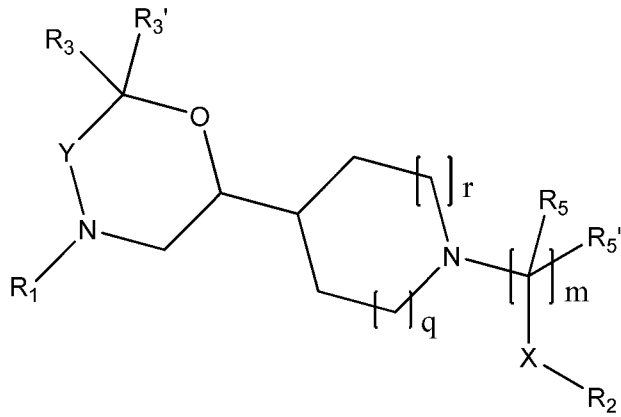
p係0或1；和/或

q係0、1或2；較佳的是q係0或1；和/或

r係0、1或2；較佳的是r係0或1；

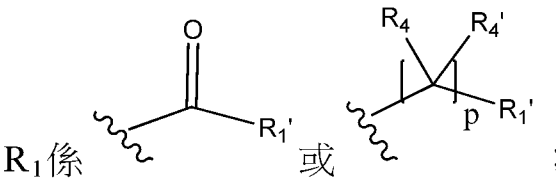
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0176】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係具有式 (I') 之化合物



(I') ,

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

X係鍵、-C(R_xR_{x'})-、-C(O)-、-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-或-C(O)O-；

其中R_x選自鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、和-OR₇；

R_{x'}選自氫、鹵素或經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R₇選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

R_{1'}選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R₃和R_{3'}獨立地選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基和經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基；

可替代地，R₃和R_{3'}與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 $R_{4'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

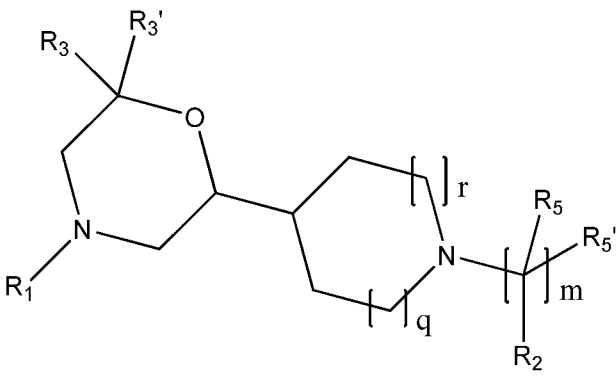
R_5 和 $R_{5'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

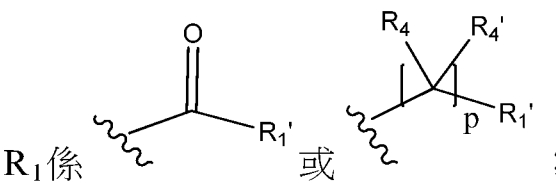
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0177】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I^{2'})之化合物，



(I^{2'})

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_3 和 R_3' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 R_3' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

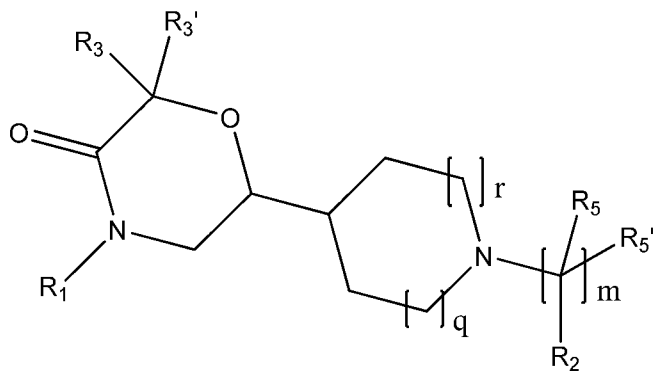
其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

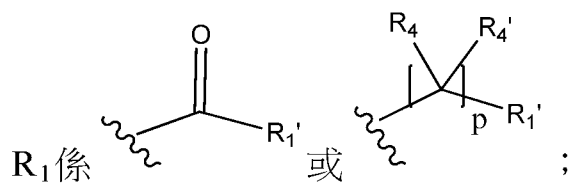
【0178】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式

(I)，該化合物係具有式 (I^{3'}) 之化合物，



(I^{3'})，

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經

取代的雜環基，

R_3 和 $R_{3'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地， R_3 和 $R_{3'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基；

R_4 和 $R_{4'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

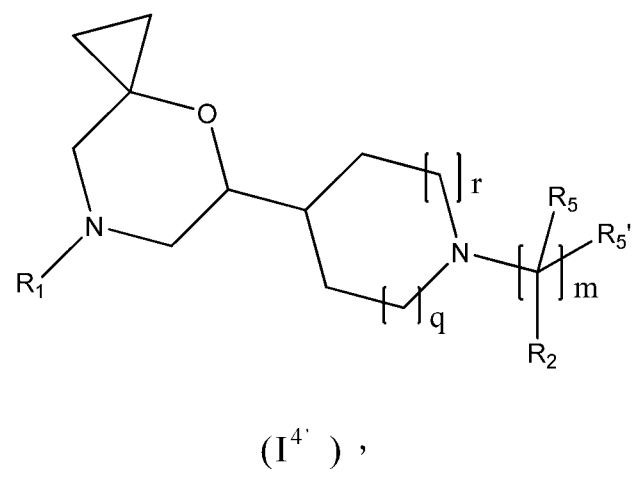
R_5 和 $R_{5'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

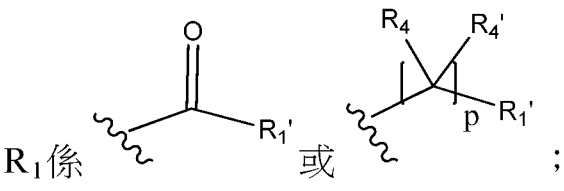
可替代地 R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0179】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式 (I)，該化合物係具有式 (I^{4'}) 之化合物，



其中



m 係1、2、3、4或5；

p 係0或1；

q 係0、1或2；

r 係0、1或2；

R_1 · 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未

經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

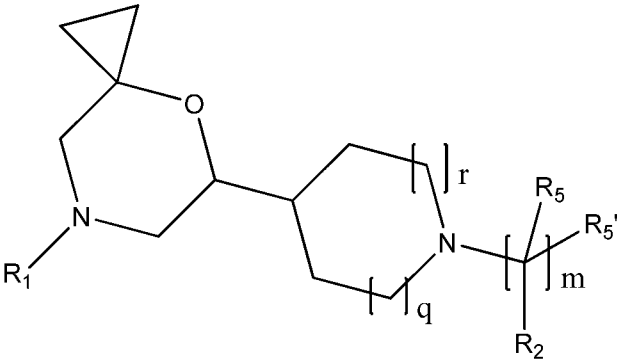
R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

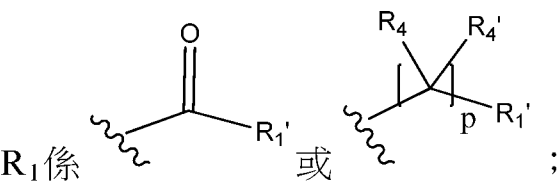
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0180】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I^{5'})之化合物，



(I^{5'}) ,

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

R_4 和 $R_{4'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

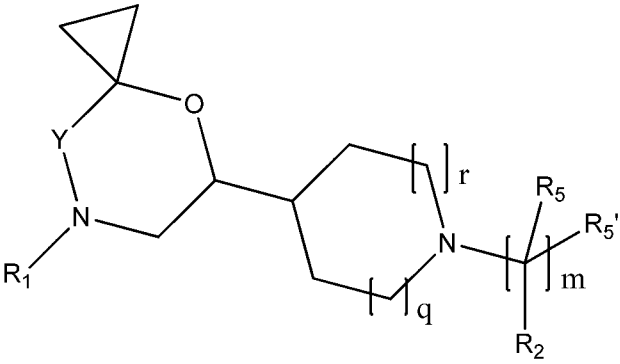
R_5 和 $R_{5'}$ 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 $R_{5'}$ 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

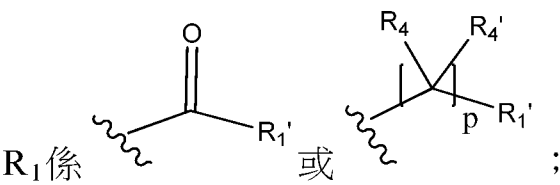
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0181】 在本發明的進一步較佳的實施方式中，根據通式(I)，該化合物係具有式(I⁶)之化合物，



(I^{6'}) ,

其中



m係1、2、3、4或5；

p係0或1；

q係0、1或2；

r係0、1或2；

Y係-CH₂-或-C(O)-；

R₁ 選自經取代的或未經取代的C₁₋₆ 烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

R₂選自氫、經取代的或未經取代的C₁₋₆烷基、經取代的或未經取代的C₂₋₆烯基、經取代的或未經取代的C₂₋₆炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經

取代的雜環基，

R_4 和 R_4' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、 $-CHOR_9$ 和 $-C(O)OR_9$ ；

其中 R_9 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-9} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-9} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-9} 炔基；

R_5 和 R_5' 獨立地選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜環基、 $-CHOR_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；

其中 R_8 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基和經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基；

可替代地 R_5 和 R_5' 與連接的C原子合起來可以形成經取代的或未經取代的環烷基或經取代的或未經取代的雜環基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

在較佳的實施方式中

R_1 係經取代的或未經取代的選自乙基、異丙基、苯基、苄基和 $-C(O)$ -苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的選自苯基、苄基和 $-C(O)$ -苯基的基團或未經取代的乙基或未經取代的異丙基。

在較佳的實施方式中

R_1 係經取代的或未經取代的選自甲基、乙基、異丙基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的甲基或未經取代的乙基或未經取代的異丙基。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自甲基和苯基的基團；更較佳的是未經取代的選自甲基和苯基的基團。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自異丙基、異丁基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的選自異丙基和異丁基的基團。

在較佳的實施方式中

R_2 係經取代的或未經取代的選自甲基、異丙基、異丁基和苯基的基團；更較佳的是經取代的或未經取代的苯基或未經取代的選自甲基、異丙基和異丁基的基團。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基，而 $R_{3'}$ 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係氫，而 $R_{3'}$ 係氫或經取代的或未經取代的甲基，較佳的是氫或未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 係經取代的或未經取代的甲基，較佳的是未經取代的甲基，而 $R_{3'}$ 係氫。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 兩者都是經取代的或未經取代的甲基，較佳的是未經取代的甲基。

在較佳的實施方式中

R_3 和 $R_{3'}$ 與連接的C原子合起來形成經取代的或未經取代的環丙基，較佳的是未經取代的環丙基。

在較佳的實施方式中

R_4 和 $R_{4'}$ 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_5 和 R_5' 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

R_6 和 R_6' 兩者都是氫。

在較佳的實施方式中

X係鍵。

在較佳的實施方式中

Y係-CH₂-或-C(O)-。

在另一個較佳的實施方式中

n係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

m係1或2。

在另一個較佳的實施方式中

p係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

q係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

r係0或1。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者都是0。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者都是1。

在另一個較佳的實施方式中

q和r兩者獨立地係0或1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{2'}) 和/或具有式 (I^{3'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{2'}) 和/或具有式 (I^{3'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是0。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者獨立地係0或1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是1。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者都是0。

在另外的較佳的實施方式中，尤其是具有式 (I^{6'}) 連同 (I^{6a'})、(I^{6b'}) 和 (I^{6c'}) 之化合物的較佳的實施方式中，q和r兩者獨立地係0或1。

在具體的實施方式中

鹵素係氟或氯。

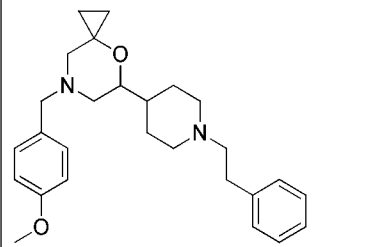
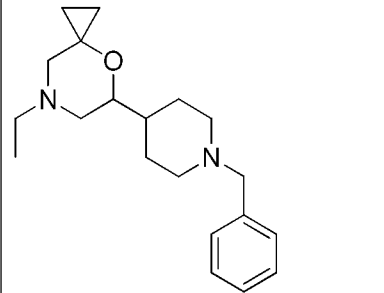
在具體的實施方式中鹵素係氟。

在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選

自

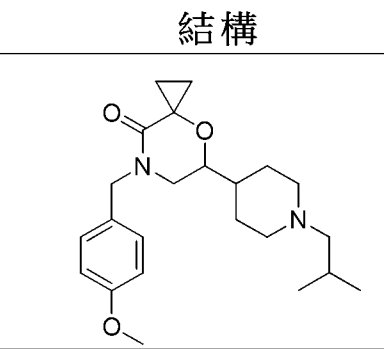
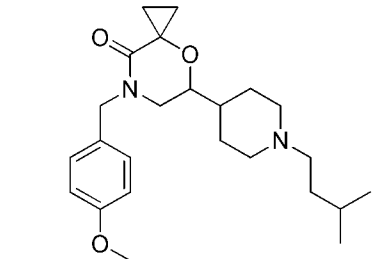
實例	結構	化學名稱
1		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
2		(5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
3		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
4		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
5		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

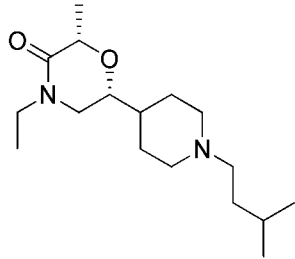
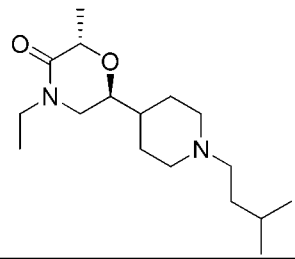
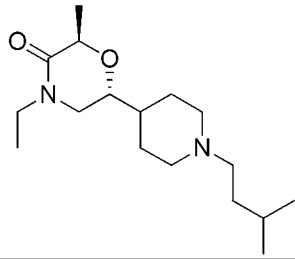
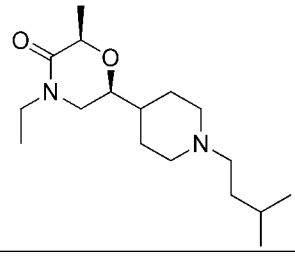
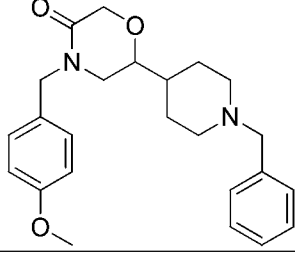
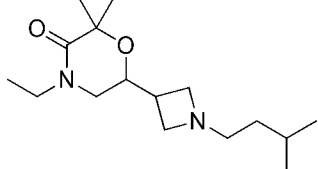
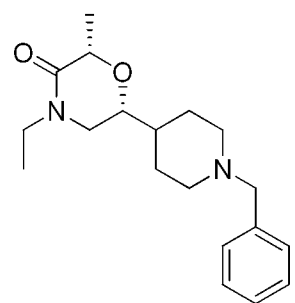
6		5-(1-乙基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
7		7-乙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
8		7-異丙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
9		5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
10		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮
11		7-乙基-5-(1-苄氧基哌啶-4-基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷
12		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷

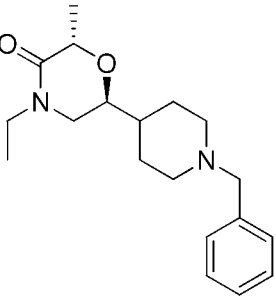
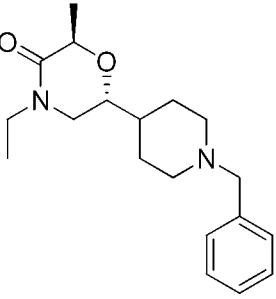
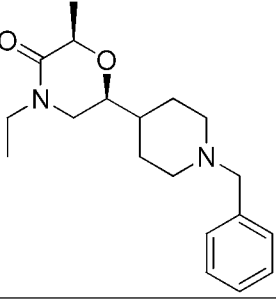
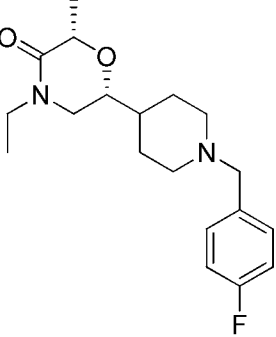
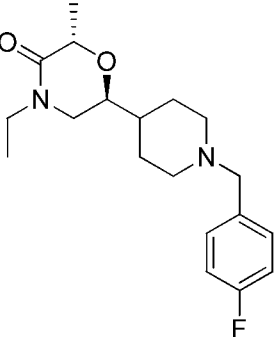
13		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
14		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷

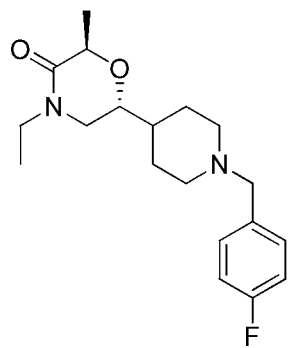
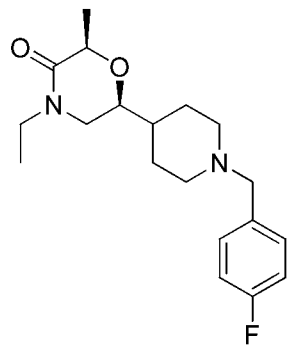
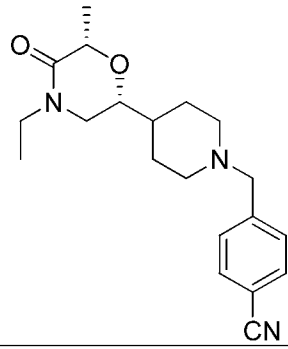
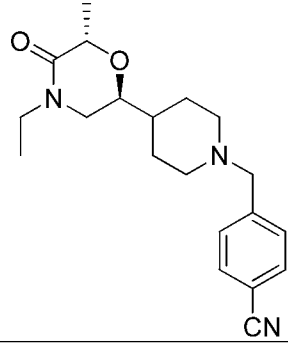
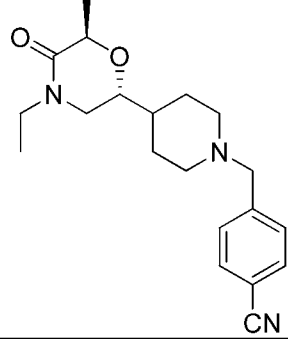
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

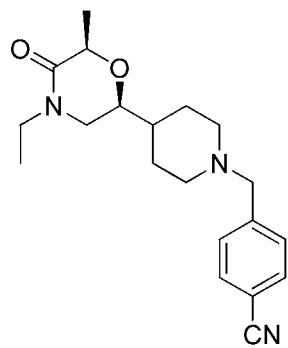
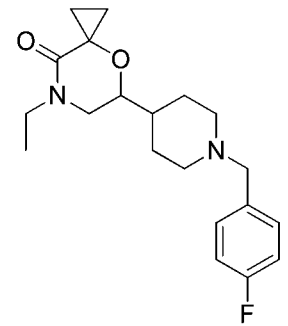
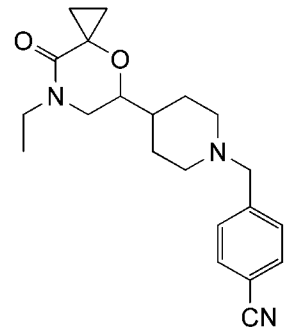
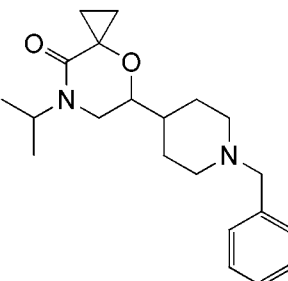
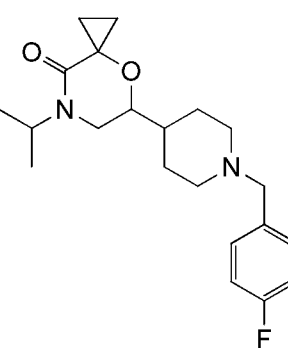
在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

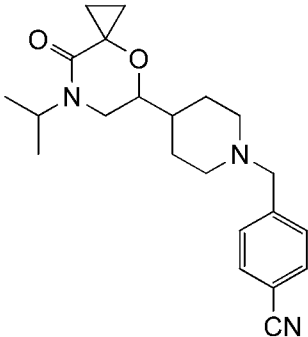
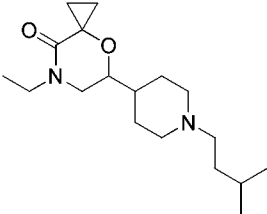
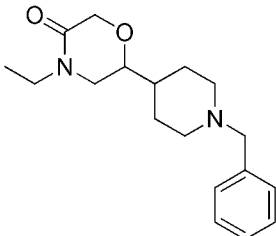
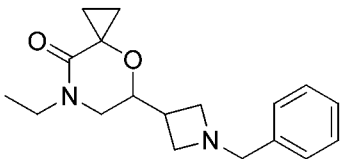
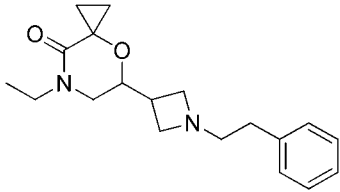
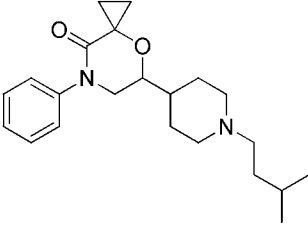
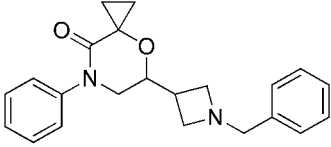
實例	結構	化學名稱
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
16		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

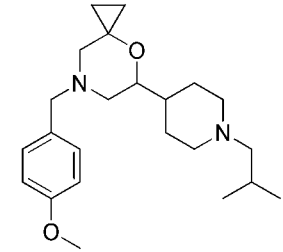
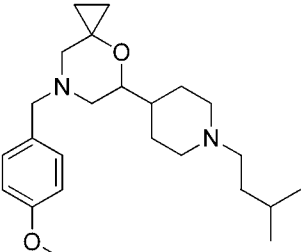
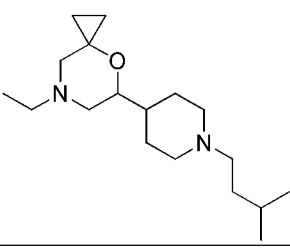
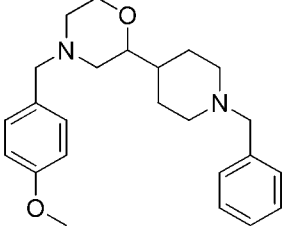
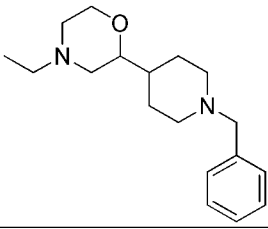
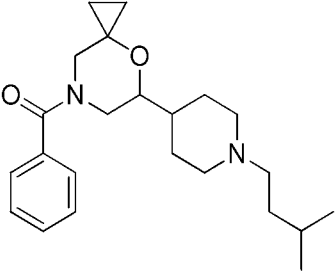
17		(2S,6R)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
18		(2S,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
19		(2R,6R)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
20		(2R,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
21		6-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-4-(4- 甲 氧 基 苄 基)咪 啉 -3- 酮
22		7- 乙 基 -5-(1- 異 戊 基 氮 雜 環 丁 烷 -3- 基)-4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -8- 酮
23		(2S,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-4- 乙 基 -2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮

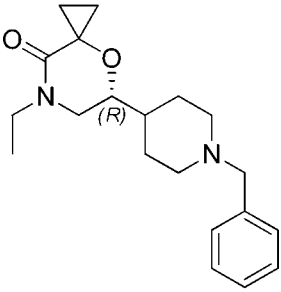
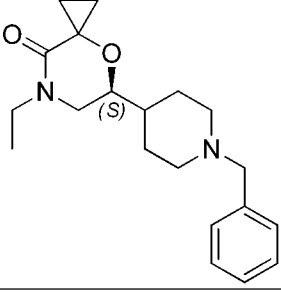
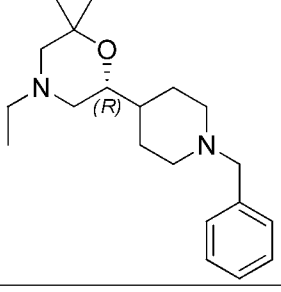
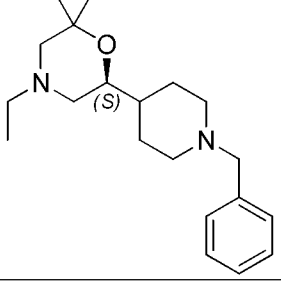
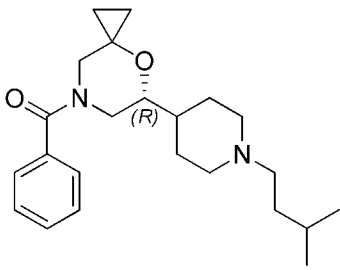
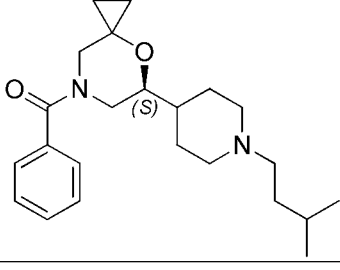
24		(2S,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
25		(2R,6R)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
26		(2R,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
27		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
28		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

29		(2R,6R)-4- 乙 基 -6-(1-(4- 氟 苄 基)哌 啶 -4-基)-2-甲 基 咪 啉 -3-酮
30		(2R,6S)-4- 乙 基 -6-(1-(4- 氟 苄 基)哌 啶 -4-基)-2-甲 基 咪 啉 -3-酮
31		4-((4-((2R,6S)-4- 乙 基 -6- 甲 基 -5- 侧 氧 基 咪 啉 -2- 基)哌 啶 -1-基)甲 基)苄 腈
32		4-((4-((2S,6S)-4- 乙 基 -6- 甲 基 -5- 侧 氧 基 咪 啉 -2- 基)哌 啶 -1-基)甲 基)苄 腈
33		4-((4-((2R,6R)-4- 乙 基 -6- 甲 基 -5- 侧 氧 基 咪 啉 -2- 基)哌 啶 -1-基)甲 基)苄 腈

34		4-((4-((2S,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
37		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
38		5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
40		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
41		6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
43		7-乙基-5-(1-苄乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
45		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

46		5-(1- 異 丁 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
47		5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
48		7-乙 基 -5-(1-異戊基哌啶 -4-基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛烷
49		2-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉
50		2-(1-苄基哌啶 -4-基)-4-乙基咪啉
51		(5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-4-氧雜 -7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

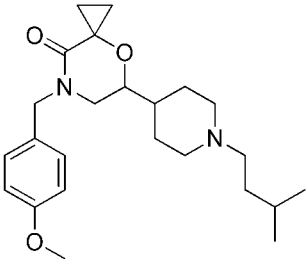
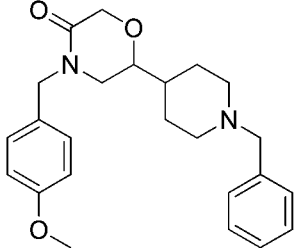
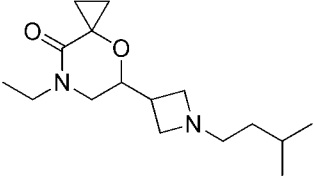
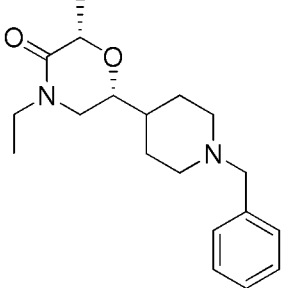
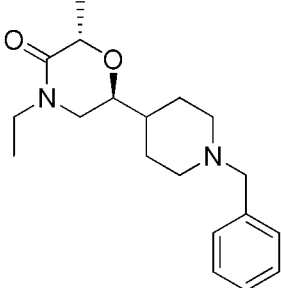
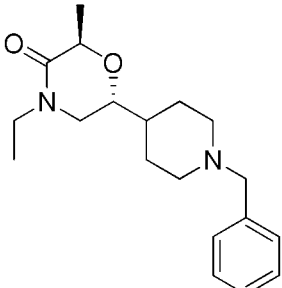
52		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
53		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
54		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
55		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
56		(R)-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
57		(S)-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

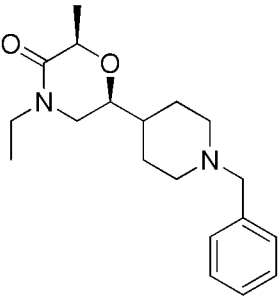
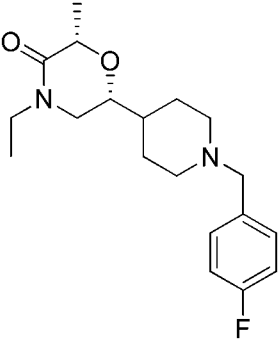
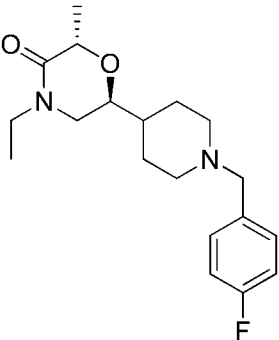
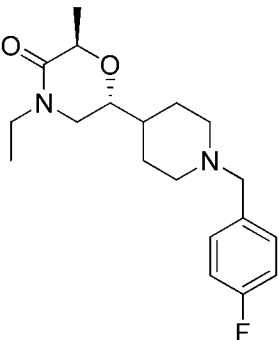
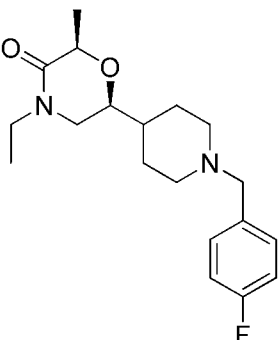
58		(R)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
59		(S)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
60		(R)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
61		(S)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

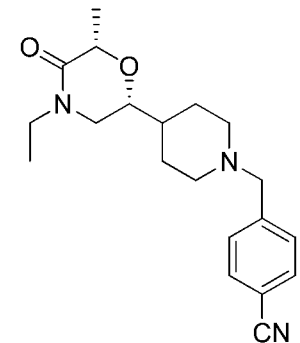
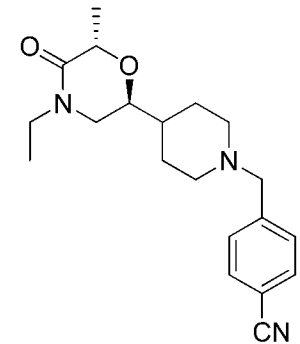
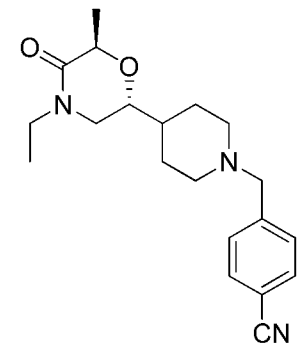
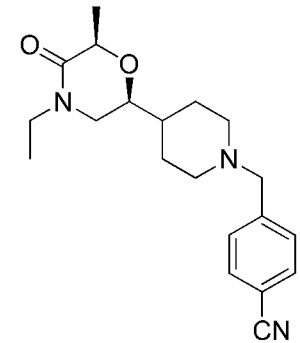
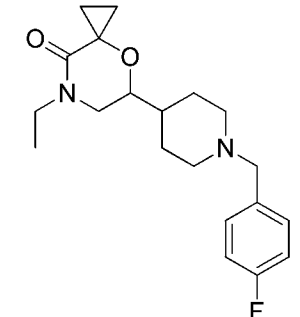
視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

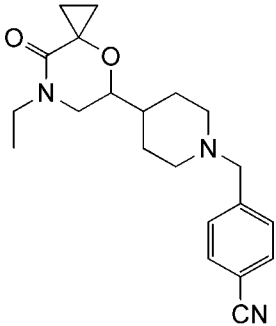
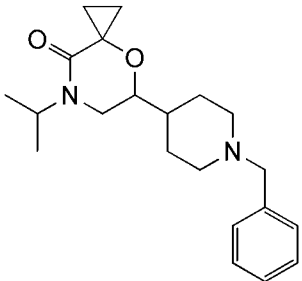
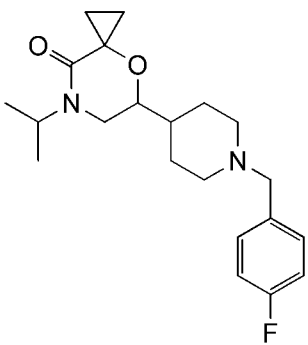
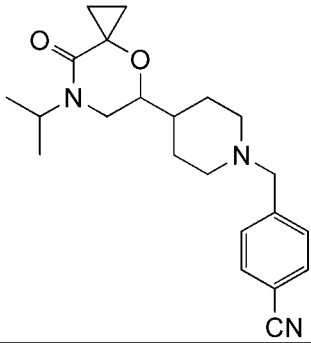
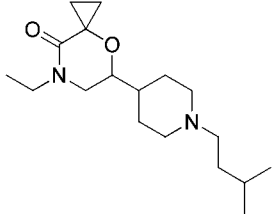
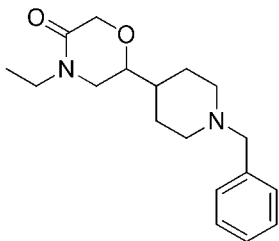
在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

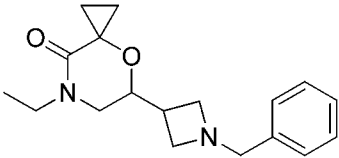
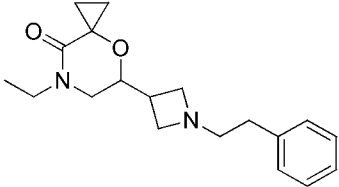
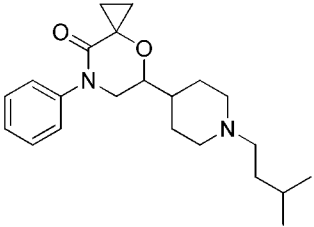
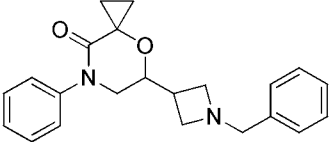
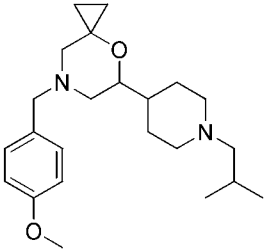
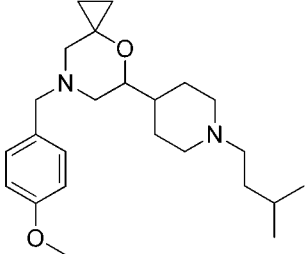
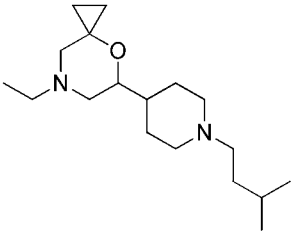
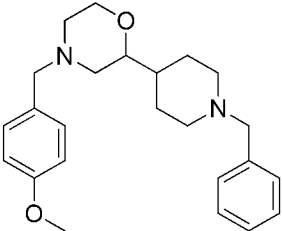
實例	結構	化學名稱
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

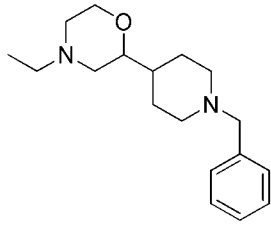
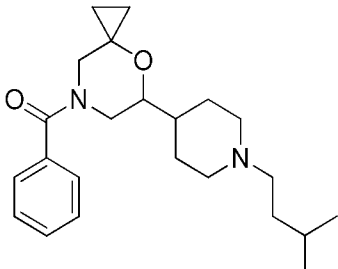
16		5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
21		6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉-3-酮
22		7-乙基-5-(1-異戊基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
23		(2S,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
24		(2S,6S)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
25		(2R,6R)-6-(1- 苄 基 哌 啶 -4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮

26		(2R,6S)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮
27		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
28		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
29		(2R,6R)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
30		(2R,6S)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

31		4-((4-((2R,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
32		4-((4-((2S,6S)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
33		4-((4-((2R,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
34		4-((4-((2S,6R)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

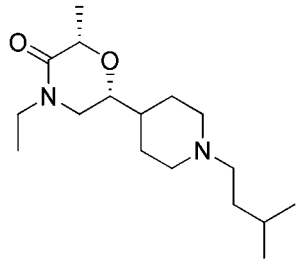
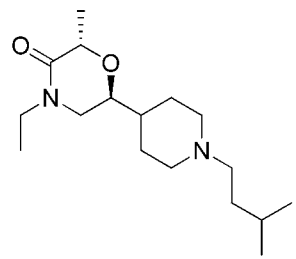
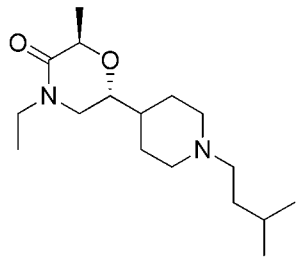
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)吡啶-1-基)甲基)苄腈
37		5-(1-苄基吡啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
38		5-(1-(4-氟苄基)吡啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)吡啶-1-基)甲基)苄腈
40		7-乙基-5-(1-異戊基吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
41		6-(1-苄基吡啶-4-基)-4-乙基嘧啶-3-酮

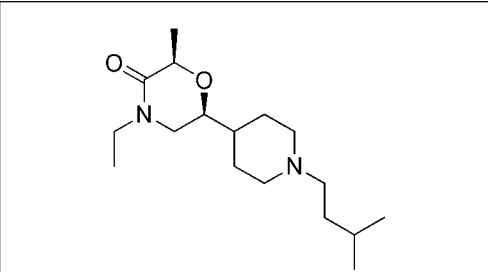
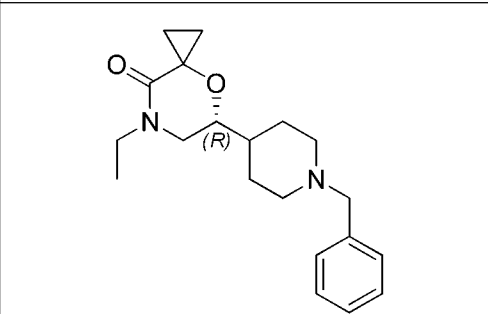
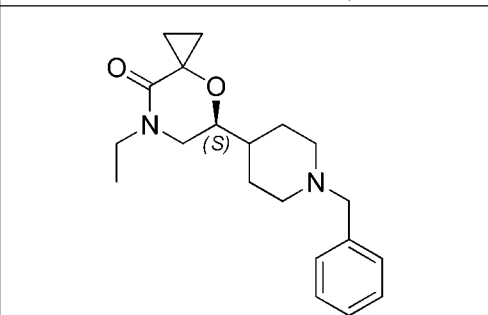
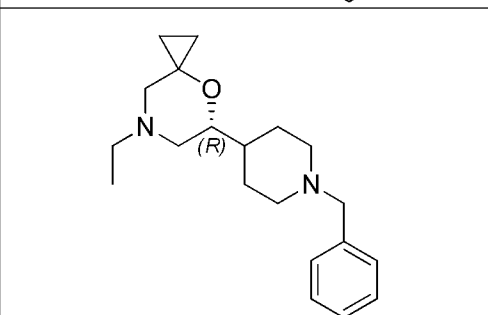
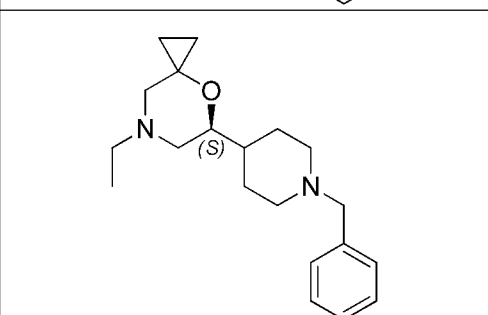
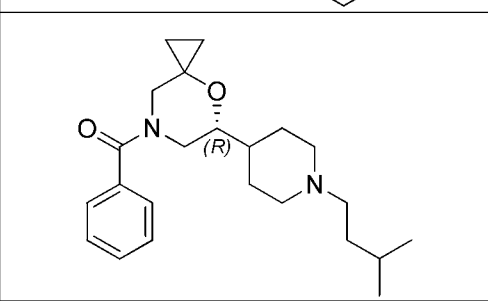
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
43		7-乙基-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
45		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
46		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
47		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
48		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷
49		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉

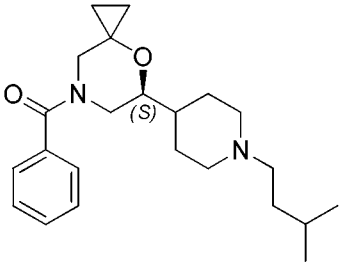
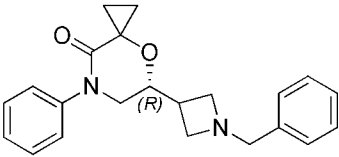
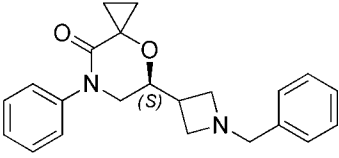
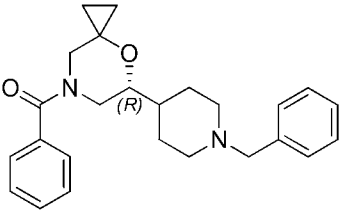
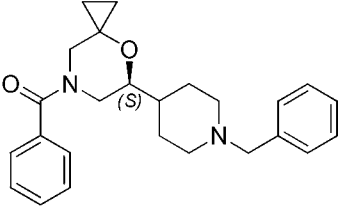
50		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉
51		(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

在較佳的是進一步的實施方式中，具有通式 (I) 之化合物選自

17		(2S,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
18		(2S,6S)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮
19		(2R,6R)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮

20		(2R,6S)-4- 乙 基 -6-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-2- 甲 基 咪 啉 -3- 酮
52		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -8- 酮
53		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -8- 酮
54		(R)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 烷
55		(S)-5-(1- 苄 基 哌 啶 -4- 基)-7- 乙 基 -4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 烷
56		(R)-5-(1- 異 戊 基 哌 啶 -4- 基)-4- 氧 雜 -7- 氮 雜 螺 環 [2.5] 辛 -7- 基) (苯 基) 甲 酮

57		(S)-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
58		(R)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
59		(S)-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮
60		(R)-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮
61		(S)-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0182】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中，

$R_{1'}$ 選自經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基；

其中 $R_{1'}$ 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{11'}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11'}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{11}$ ；

另外， $R_{1'}$ 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中 $R_{1'}$ 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代： $-OR_{11}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{11}R_{11'}$ ；

其中 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{11''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0183】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

R_2 選自氫、經取代的或未經取代的 C_{1-6} 烷基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 烯基、經取代的或未經取代的 C_{2-6} 炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基和經取代的或未經取代的雜環基，

其中在 R_2 中的所述環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12'}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、 $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}$ 、 $R_{12'}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)_2R_{12}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}$ 、 $R_{12'}$ 和 $C(CH_3)_2OR_{12}$ ；

另外， R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中在 R_2 中的該烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-OR_{12}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{12}R_{12'}$ ；

其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

並且其中 $R_{12''}$ 選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6}

烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、優選鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0184】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-OR_{13}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{13}R_{13'}$ ；

其中 R_{13} ，獨立地選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、和未經取代的 C_{2-6} 炔基；

$R_{13'}$ ，選自氫、未經取代的 C_{1-6} 烷基、未經取代的 C_{2-6} 烯基、未經取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0185】 在本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代：鹵素、

-R₁₄、-OR₁₄、-NO₂、-NR₁₄R_{14'}、NR₁₄C(O)R_{14'}、-NR₁₄S(O)₂R_{14'}、
-S(O)₂NR₁₄R_{14'}、-NR₁₄C(O)NR_{14'}R_{14''}、-SR₁₄、-S(O)R₁₄、
S(O)₂R₁₄、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-C(O)OR₁₄、
-C(O)NR₁₄R_{14'}、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₄S(O)₂NR_{14'}R_{14''}和
C(CH₃)₂OR₁₄；

另外，其中除了在R_{1'}或R₂中定義的那些之外，環烷基或非芳
香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

其中R₁₄、R_{14'}和R_{14''}係獨立地選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、
未經取代的C₂₋₆烯基、未經取代的C₂₋₆炔基、未經取代的芳基、未
經取代的環烷基和未經取代的雜環基；

並且其中R_{14''}選自氫、未經取代的C₁₋₆烷基、未經取代的C₂₋₆
烯基、未經取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構
物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳
的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的
形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0186】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實
施方式中並且關於本發明的任何實施方式的R_{1'}，

R_{1'}中的環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下
各項中的一種或多種取代的：鹵素、-R₁₁、-OR₁₁、-NO₂、
-NR₁₁R_{11'}、NR₁₁C(O)R_{11'}、-NR₁₁S(O)₂R_{11'}、-S(O)₂NR₁₁R_{11'}、
-NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、S(O)₂R₁₁、-CN、鹵代烷

基、鹵代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}'$ 、 R_{11}' 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{11}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0187】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_{11}' ，

R_{11}' 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0188】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_{11}' ，

R_{11}' 中的芳基，如果被取代，係被 $-\text{OR}_{11}$ 取代；其中該芳基係苯基並且 R_{11} 係經取代的或未經取代的甲基； R_{11} 較佳的是未經取代的甲基；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0189】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 $R_{1'}$ ，

$R_{1'}$ 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代：-OR₁₁、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和-NR₁₁R_{11'}...；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0190】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的環烷基、芳基或雜環基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代：鹵素、-R₁₂、-OR₁₂、-NO₂、-NR₁₂R_{12'}...、-NR₁₂C(O)R_{12'}、-NR₁₂S(O)₂R_{12'}、-S(O)₂NR₁₂R_{12'}、-NR₁₂C(O)NR_{12'}R_{12'}...、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、S(O)₂R₁₂、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-C(O)OR₁₂、-C(O)NR₁₂R_{12'}、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₂S(O)₂NR_{12'}R_{12'}和C(CH₃)₂OR₁₂；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0191】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，也可以被  或=O取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0192】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的芳基，如果被取代，係被鹵素或-CN取代；其中芳基係苯基並且鹵素係氟；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0193】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於本發明的任何實施方式的 R_2 ，

R_2 中的烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代： $-OR_{12}$ 、鹵素、-CN、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{12}R_{12}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0194】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的烷基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，烷基、烯基或炔基，如果被取代，係被選自以下各項的一個或多個取代基取代： $-OR_{13}$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基和 $-NR_{13}R_{13'}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0195】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的環烷基、芳基或雜環基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，芳基、雜環基或環烷基，如果被取代，係被選自以下各項中的一個或多個取代基取代：鹵素、 $-R_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)R_{14'}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ 、 $-NR_{14}C(O)NR_{14'}R_{14''}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-S(O)R_{14}$ 、 $S(O)_2R_{14}$ 、 $-CN$ 、鹵代烷基、鹵代烷氧基、 $-C(O)OR_{14}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}$ 、 R_{14} 和
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{14}$ ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0196】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的較佳的實施方式中並且關於除了在本發明的任何實施方式的 R_1 或 R_2 中定義的那些之外的環烷基、芳基或雜環基，

除了在 R_1 或 R_2 中定義的那些之外，環烷基或非芳香族雜環基，如果被取代，還可以是被  或=O取代；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0197】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵素係氟、氯、碘或溴，較佳的是氟或氯；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0198】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵素係氟、氯、碘或溴，較佳的是氟或氯；更較佳的是氟：

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0199】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的實施方式中，

鹵代烷基係- CF_3 ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0200】 在根據本發明的具有通式 (I) 之化合物的另一個實施方式中，

鹵代烷氧基係- OCF_3 ；

視情況呈立體異構物之一、較佳的是鏡像異構物或非鏡像異構物的形式，外消旋體的形式，或呈至少兩種立體異構物的、較佳的是鏡像異構物和/或非鏡像異構物的以任何混合比率的混合物的形式，或其對應的鹽、或其對應的溶劑化物的形式。

【0201】 由於本發明旨在提供用作 σ_1 受體的配位基的化合物或化學相關系列的化合物，非常較佳的實施方式係其中選擇用作 σ_1 受體的配位基的化合物和尤其是具有表示為 K_i 的結合的化合物，該 K_i 係較的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ 。

【0202】 在以下內容中，使用了短語“本發明的化合物”。這將被理解為如上所述的根據本發明的根據通式 (I)、(I')、(I^{2'})、(I^{3'})、(I^{4'})、(I^{5'})、(I^{6'})、(I^{4a'})、(I^{5a'})、(I^{6a'})、(I^{4b'})、(I^{5b'})、(I^{6b'})、(I^{4c'})、(I^{5c'})、(I^{6c'}) 或 (I^{7'}) 之任何化合物。

【0203】 由上述式 (I) 表示的本發明的該等化合物可以包括鏡像異構物（取決於手性中心的存在）或同分異構物（取決於多重鍵（例如，Z、E）的存在）。單一的同分異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物落入本發明範圍內。

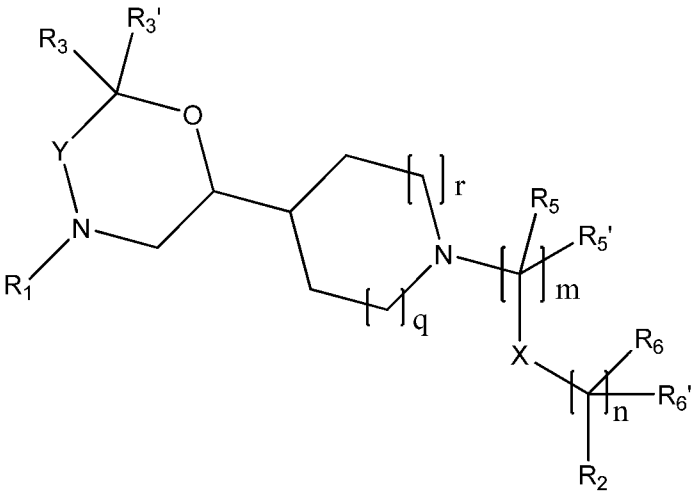
【0204】 出於清楚的目的，表現“根據式 (I) 之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、X、Y、q、R、m和n係如在詳細說明書中的說明中所定義的”（就如在申請專利範圍中發現的表述“如申請專利範圍第1至11項中任一項所定義的具有式 (I) 之化合物”）將係指“根據式 (I) 之化合物”，其中（還自所引用的申請專利範圍）應用了各自取代基 R_i 等的定義。此外，這還將意味著，儘管（尤其是關於申請專利範圍）還在說明書中定義的一個或多個放棄聲明（或在任何引用的申請專利範圍如例如申請專利範圍第1項中使用的）將適用於限定各自化合物。因此，在例如申請專利範圍第1項中發現的放棄聲明還將用於定義

“如申請專利範圍第1至11項中任一項所定義的具有式 (I) 之”
化合物。

【0205】 總之，該等方法描述於以下實驗部分。該等起始材料係可商購的或可以藉由常規方法來製備。

【0206】 本發明的較佳方面也是用於生產根據式 (I) 之化合物之方法。

【0207】 本發明的較佳方面係用於生產根據式 (I) 之化合物之方法，



(I)

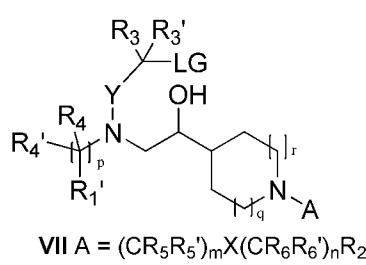
並且其中按照方案1至4， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 m 、 n 、 q 、 R 、 X 和 Y 係如在說明書中所定義的。

【0208】 在下面描述的所有方法和用途中， R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 m 、 n 、 p 、 q 、 R 、 X 和 Y 的值係如在說明書中所定義的（除非另外說明）， LG 代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，附帶條件係當 $Y = CO$ 時，它只能是氯或溴， W 代表醛或另一個離去基團（例如鹵

素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)，**P**代表合適的保護基團（較佳**Boc**），**P'** 代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）。

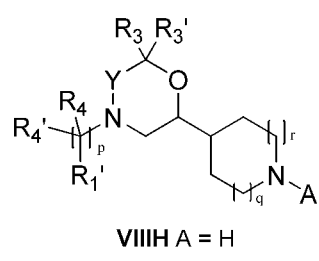
【0209】 本發明的較佳的實施方式係生產根據式 **(I)** 之化合物之方法，其中**R₁**係-(**CR₄R₄'**)_{**p**}**R₁'**（具有式**Ia**之化合物），所述方法包括：

a) 具有式**VII**之化合物的分子內環化

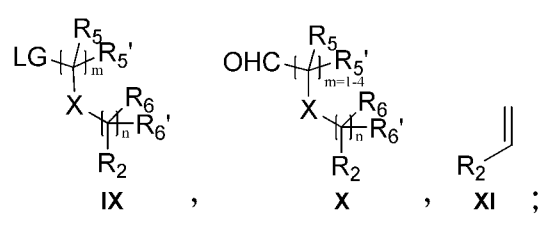


或

b) 具有式**VIIIA**之化合物

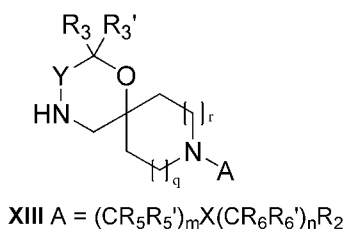


與具有式**IX**、**X**或**XI**之化合物進行反應，

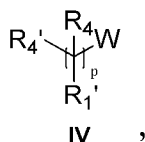


或

c1) 當**Y**係**CH₂**時，藉由具有式**XIII**之化合物

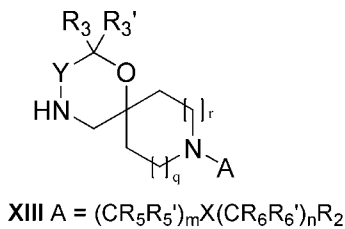


與具有式IV之化合物進行烷基化

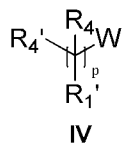


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團，或可替代地藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物進行還原胺化反應，具有式IV之化合物係醛或酮，並且W係C(O)H或C(O)基團；
或

c2) 當Y係C(O)時，藉由具有式XIII之化合物

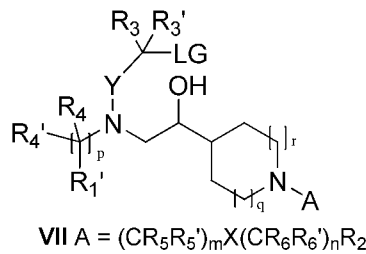


與具有式IV之化合物進行烷基化

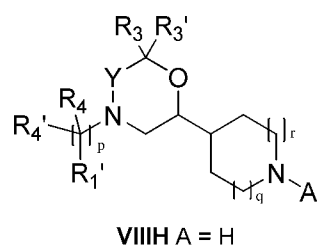


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團。

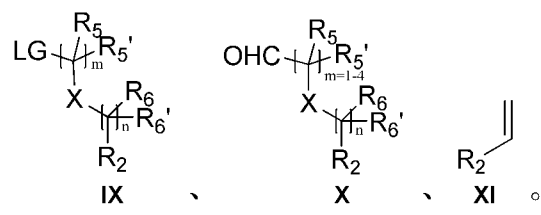
【0210】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R_{4'})_pR_{1'}（具有式Ia之化合物），所述方法包括具有式VII之化合物的分子內環化



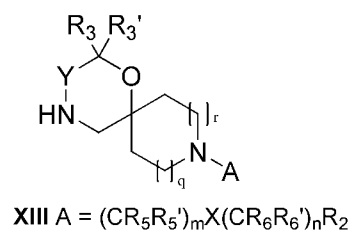
本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'（具有式Ia之化合物），所述方法包括具有式VIIIH之化合物



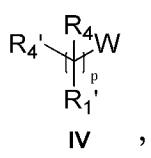
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應，



【0211】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'（具有式Ia之化合物）並且當Y係CH₂時，所述方法包括具有式XIII之化合物

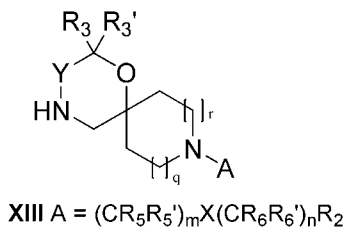


與具有式IV之化合物進行烷基化

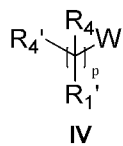


具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團，或可替代地藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物的還原胺化反應，具有式IV之化合物係醛或酮並且W係C(O)H或C(O)基團。

【0212】 本發明的較佳的實施方式係用於生產根據式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁' 並且Y係C(O)，所述方法包括具有式XIII之化合物



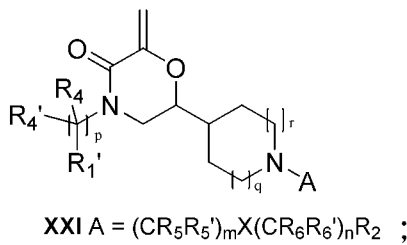
與具有式IV之化合物進行烷基化



具有式IV之化合物係烷基化劑並且W係離去基團。

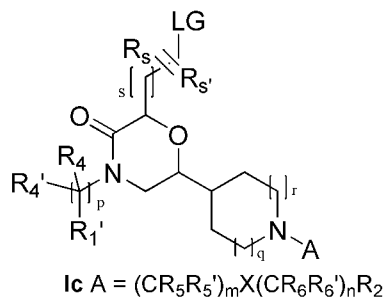
【0213】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁' ，Y代表CO並且R₃和R₃' 與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括

a) 具有式XXI之化合物的環丙烷化反應



或

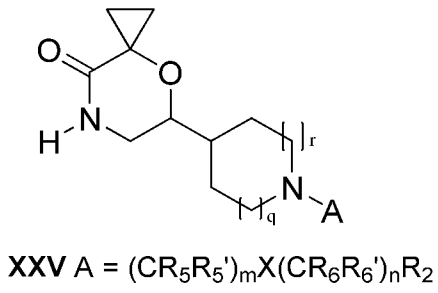
b) 將具有式Ic之化合物（其中s係1，並且R_s和R_{s'}係氫）



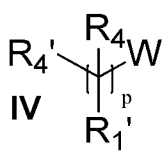
用在非質子溶劑中的強鹼，在適合的溫度下進行處理；

或

c) 具有式XXV之化合物

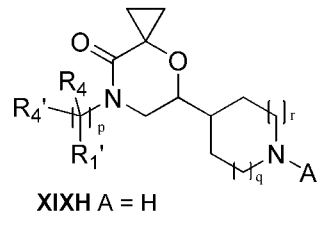


與具有式IV之化合物進行反應

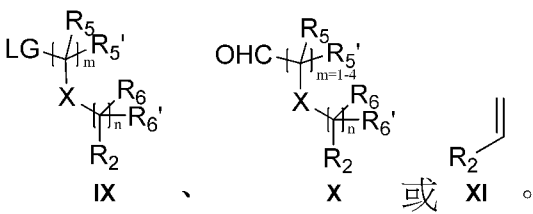


或

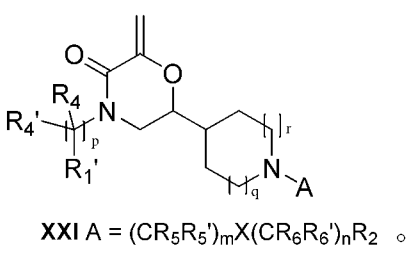
d) 具有式XIXH之化合物



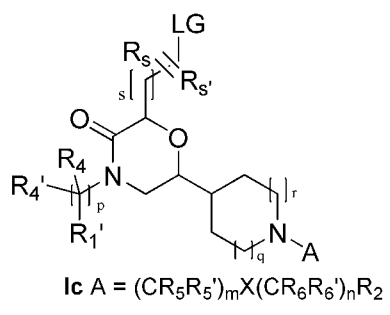
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應



【0214】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'，Y代表CO並且R₃和R₃' 與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括具有式XXI之化合物的環丙烷化反應

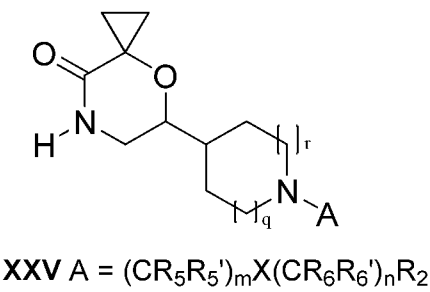


【0215】 本發明的另外的優選實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'，Y代表CO並且R₃和R₃' 與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式Ic之化合物（其中s係1，並且R_s和R_s' 係氫）

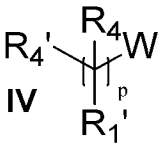


用在非質子溶劑中的強鹼，在適合的溫度下進行處理。

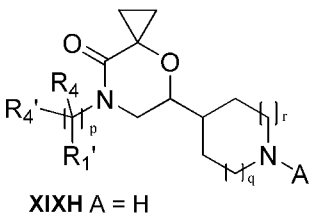
【0216】 本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'，Y代表CO並且R₃和R₃' 與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式XXV之化合物



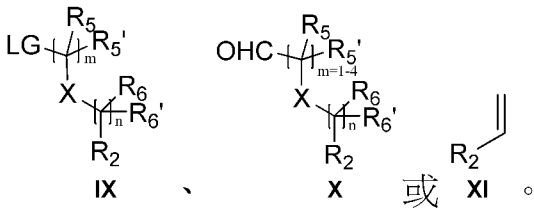
與具有式IV之化合物進行反應



本發明的另外的較佳的實施方式係用於製備具有通式 (I) 之化合物的方法，其中R₁係-(CR₄R₄')_pR₁'，Y代表CO並且R₃和R₃'與連接的C原子合起來形成環丙基（具有式Id之化合物），所述方法包括將具有式XIXH之化合物

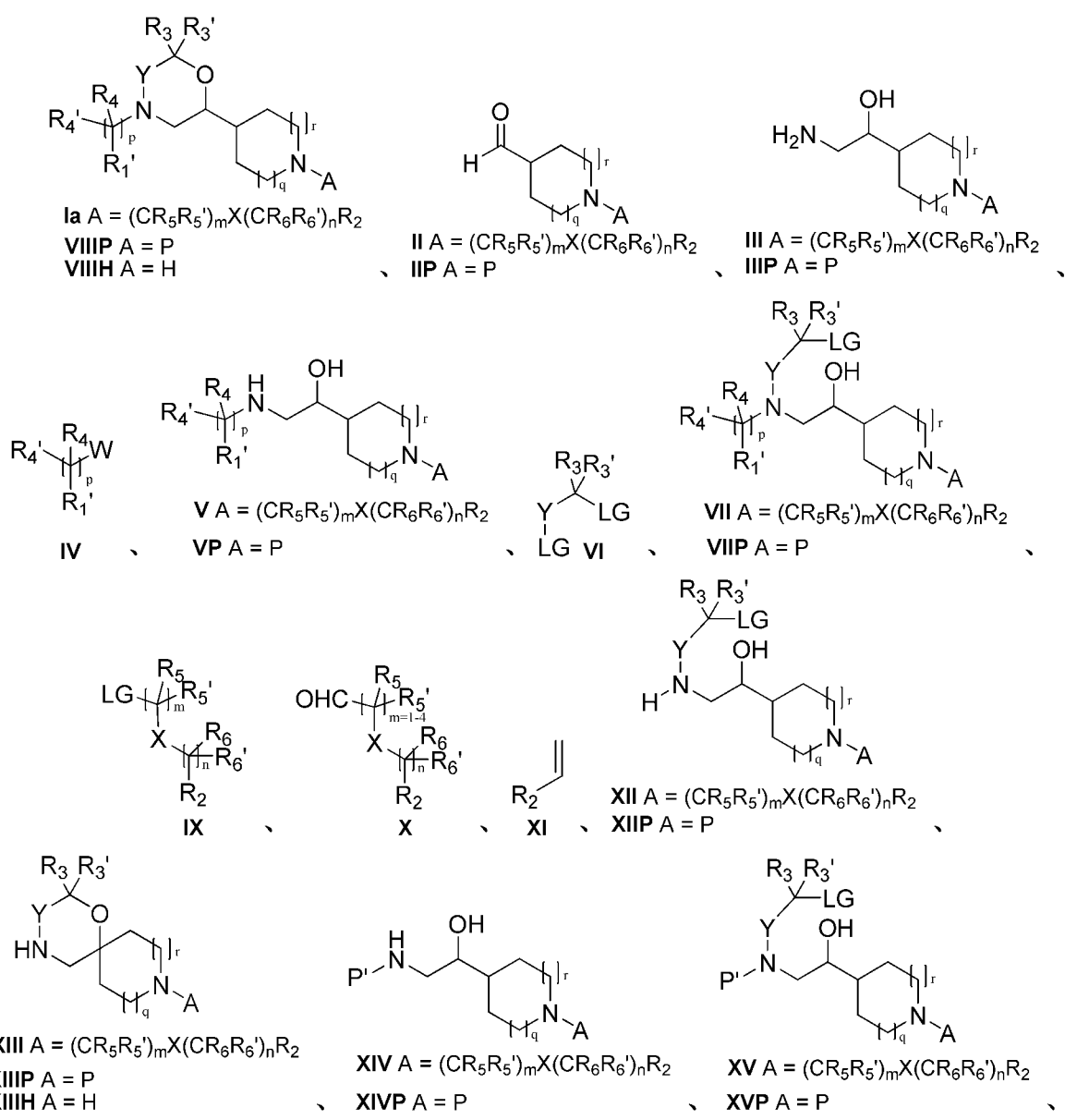


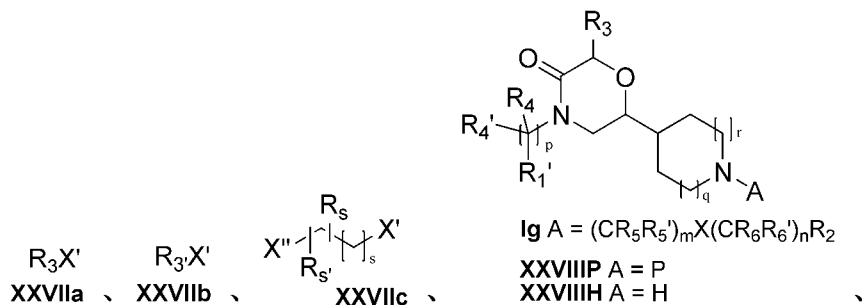
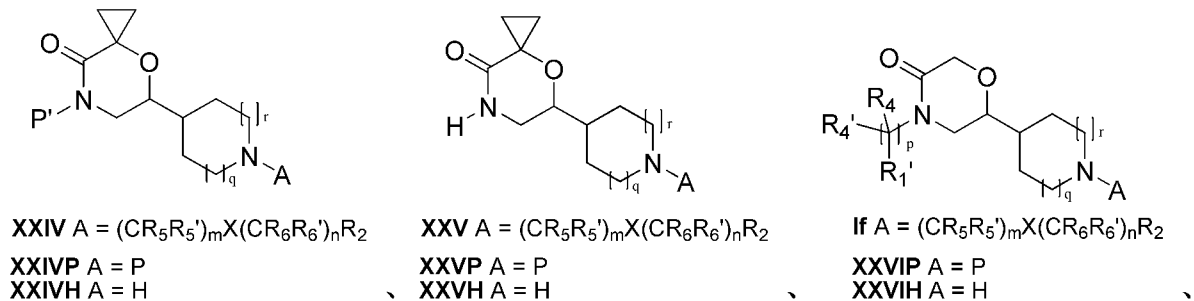
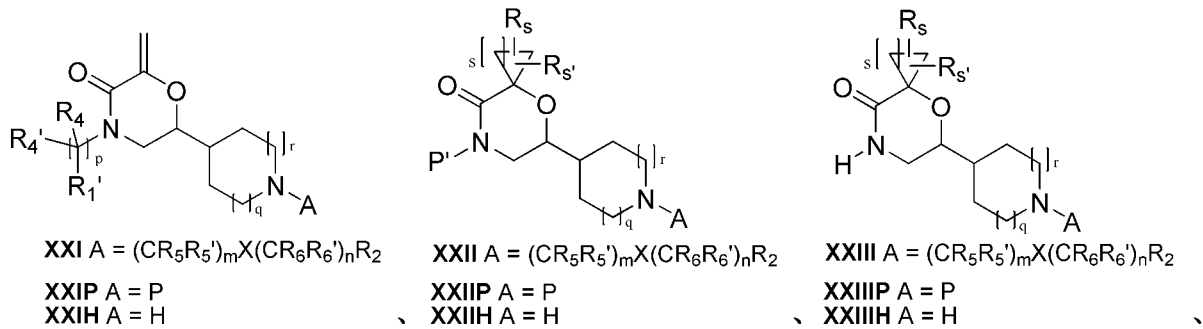
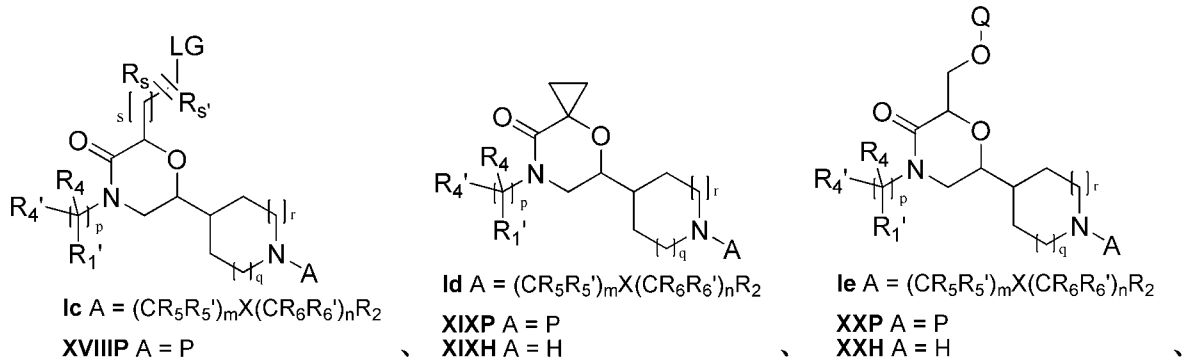
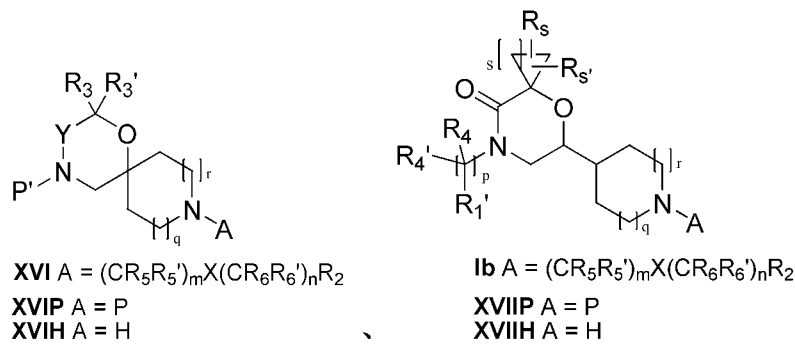
與具有式IX、X或XI之化合物進行反應

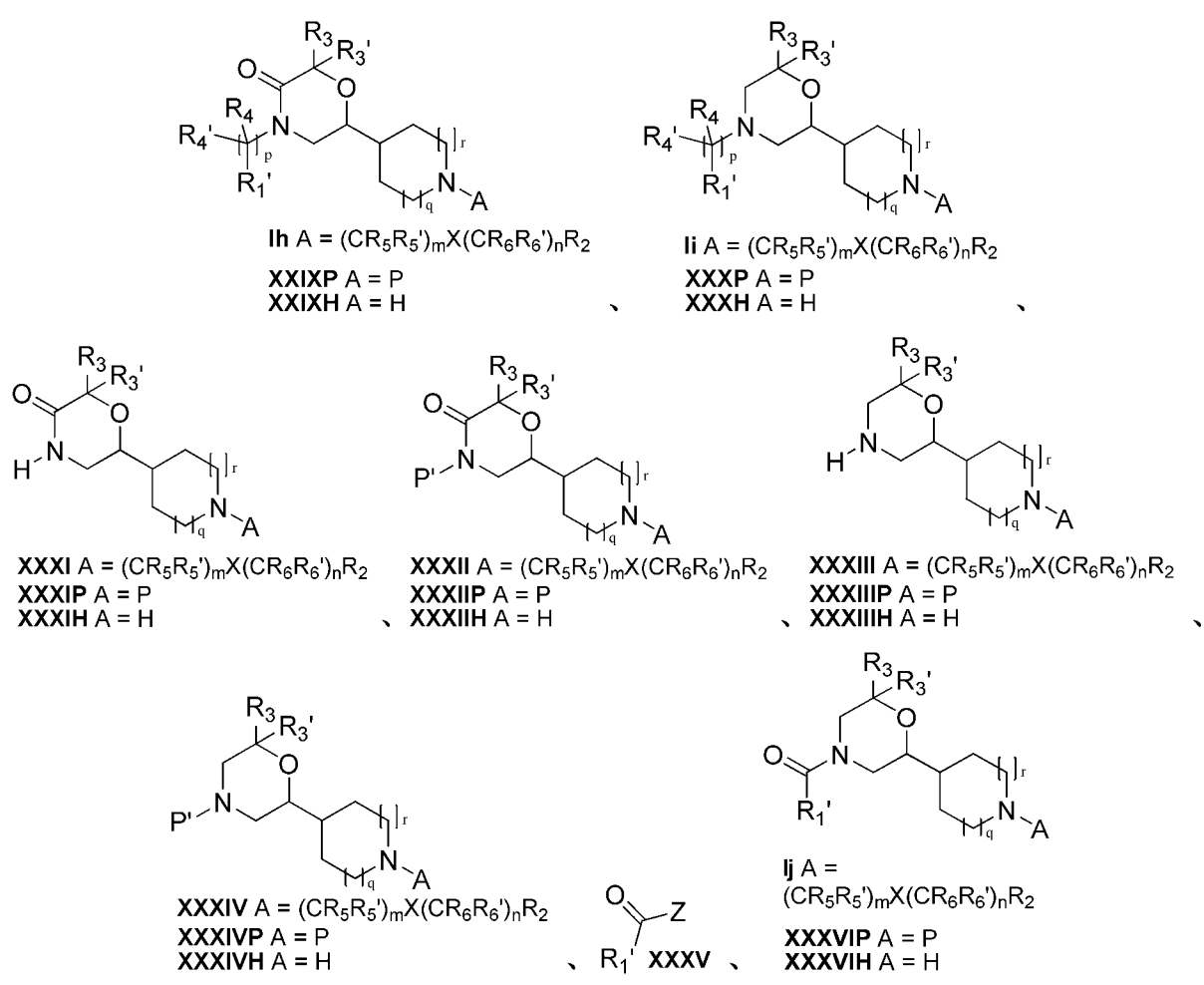


【0217】 在另一個具體實施方式中，具有式Ia、II、IIP、III、IIIP、IV、V、VP、VI、VII、VIIP、VIIIP、VIIIH、IX、X、XI、XII、XIIP、XIII、XIIIP、XIIIH、XIV、XIVP、XV、XVP、XVI、XVIP、XVIH、Ib、XVIIP、XVIIH、Ic、XVIIIP、Id、XIXP、XIXH、Ie、XXP、XXH、XXI、XXIP、XXIH、XXII、XXIIP、XXIIH、

XXIII、XXIIIP、XXIIIH、XXIV、XXIVP、XXIVH、XXV、XXVP、
XXVH、If、XXVIP、XXVIH、XXVIIa、XXVIIb、XXVIIc、Ig、
XXVIIIIP、XXVIIIH、Ih、XXIXP、XXIXH、Ii、XXXP、XXXH、
XXXI、XXXIP、XXXIH、XXXII、XXXIIP、XXXIIH、XXXIII、
XXXIIIP、XXXIIIH、XXXIV、XXXIVP、XXXIVH、XXXV、Ij、
XXXVIP或XXXVIH之化合物







被用於製備具有式 (I) 之化合物。

【0218】 獲得的反應產物可以（如果希望的話）藉由常規方法純化，例如結晶作用和層析法。在用於製備本發明的化合物的以上所述的方法產生立體異構物的混合物的情況下，該等同分異構物可以藉由常規技術（例如製備型層析法）進行分離。如果存在手性中心，可以將化合物製備成外消旋形式，或單個的鏡像異構物可以藉由鏡像特異性合成或藉由拆分來製備。

【0219】 本發明的化合物的較佳的藥學上可接受的形式係結晶形式，包括在藥物組成物中的這樣的形式。在本發明的化合物的鹽以及溶劑化物的情況下，另外的離子和溶劑部分必須也是無毒的。本發明的該等化合物可以呈現不同的多晶形式，目的是本

發明涵蓋所有該等形式。

【0220】 本發明的另一個方面係指藥物組成物，該藥物組成物包括如上所述的根據本發明的根據通式I的化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構物以及藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物。因此，本發明提供了藥物組成物，該等藥物組成物包括一種本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽或立體異構物，連同藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物，用於向患者給予。

【0221】 藥物組成物的實例包括用於口服、局部給予或腸胃外給予的任何固體（片劑、丸劑、膠囊、顆粒等）或液體（溶液、懸浮液或乳液）組成物。

【0222】 在較佳的實施方式中，藥物組成物處於口服形式，要麼是固體要麼是液體。用於口服給予的合適的劑型可以是片劑、膠囊、糖漿或溶液並且可以包含本領域已知的常規賦形劑例如結合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、黃耆膠、或聚乙烯吡咯啶酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨糖醇或甘胺酸；壓片潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩解劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、澱粉乙醇酸鈉或微晶纖維素；或藥學上可接受的濕潤劑例如月桂醯硫酸鈉。

【0223】 固體口服組成物可以藉由混合、填充或壓片的常規方法來製備。採用大量的填充劑，重複的混合操作可以用來在那些組成物中分配活性劑。這樣的操作在本領域中係常規的。該等片劑可以例如藉由以下方式製備：藉由濕法或乾法造粒並視情況根據在正常的藥學實踐中熟知的方法（具體是使用腸溶包衣）來

塗覆。

【0224】藥物組成物還可以被適配用於腸胃外給予，例如以適當單位劑型的無菌溶液、懸浮液或凍乾產品。可以使用適當的賦形劑，例如膨脹劑（bulking agent）、緩衝劑或表面活性劑。

【0225】所提到的配製物將使用標準方法（例如在西班牙和美國藥典以及類似的參考文獻中描述或提及的那些）來製備。

【0226】本發明的化合物或組成物的給予可以是藉由任何合適的方法，例如靜脈內輸注、口服製劑、以及腹膜內和靜脈內給予。因為用於患者的方便性和有待治療的疾病的慢性特性，口服給予係較佳的。

【0227】通常，本發明的化合物的有效給予量將取決於所選擇的化合物的相對功效，正在進行治療的失調的嚴重性和患者的體重。然而，活性化合物將典型地被給予一天一次或多次，例如每天1、2、3或4次，其中典型的總的每日劑量在從0.1至1000 mg/kg/天的範圍內。

【0228】本發明的化合物和組成物可以與其他藥物一起使用以提供聯合治療。其他藥物可以形成相同組成物的一部分，或可作為單獨的組成物提供用於在相同時間或在不同時間給予。

【0229】本發明的另一個方面係指本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或同分異構物在藥物的製造中的用途。

【0230】本發明的另一個方面係指根據以上所述根據通式I的本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽或同分異構物，作為

用於治療疼痛的藥物。較佳的是，疼痛係中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏。這可以包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

【0231】 本發明的另一個方面係指本發明的化合物在製造用於治療或預防疼痛的藥物中之用途。

【0232】 在較佳的實施方式中，疼痛選自中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏，還較佳的是包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

【0233】 本發明的另一個方面涉及治療或預防疼痛之方法，該方法包括向對這樣的治療有需要的患者給予治療有效量的如上所定義的化合物或其藥物組成物。在該等疼痛中，可以被治療的綜合症係中度至重度疼痛、內臟痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏，而這也可以包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

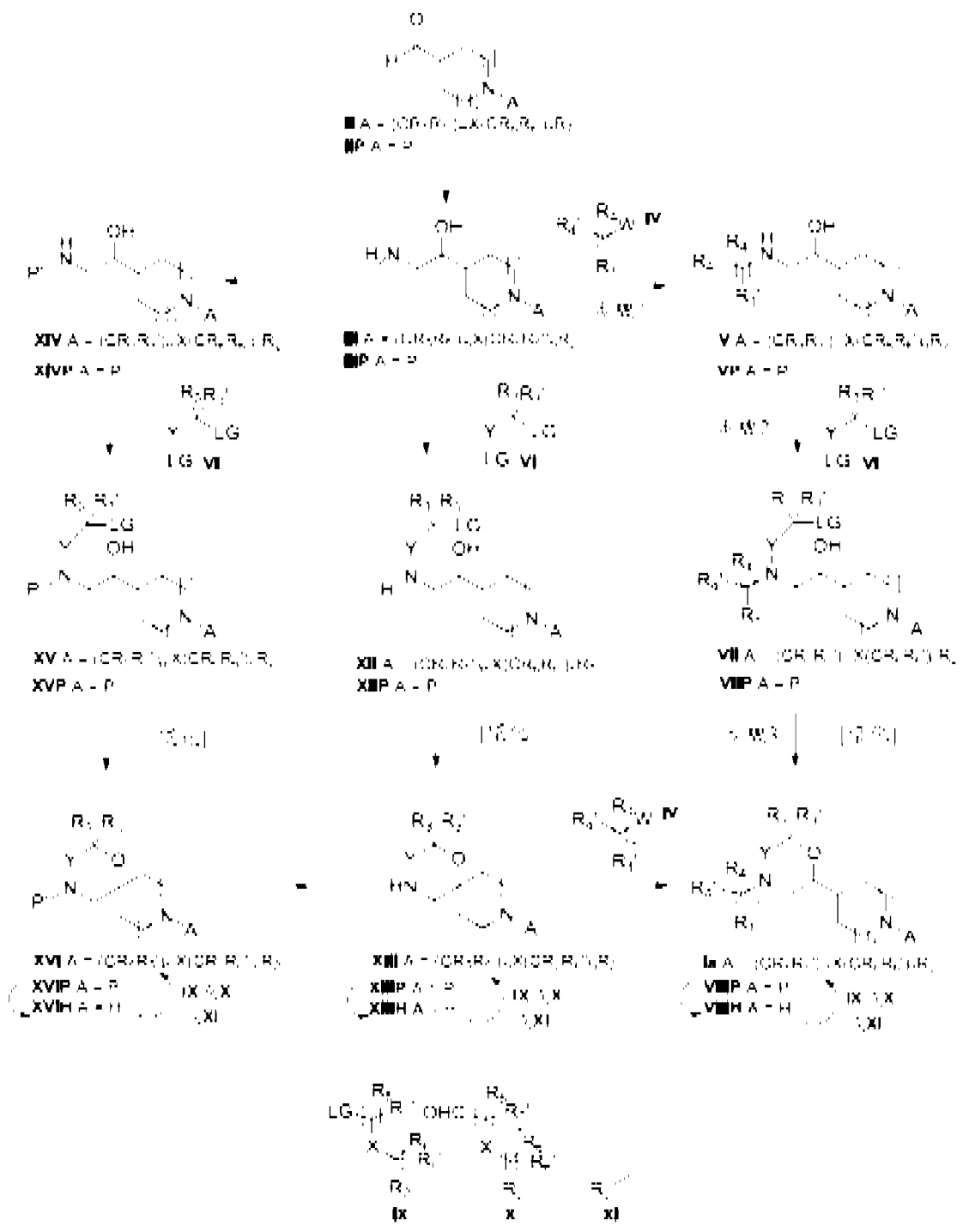
【0234】 下文借助於實例來闡述本發明。僅以舉例的方式給出該等例證，並且不限制本發明的總體精神。

一般實驗部分（合成和分析的方法和設備）

方案1：

描述了用於製備具有通式 (I) 之化合物（其中 R_1 係 $-(CR_4R_4')_pR_1'$ （具有式 Ia 之化合物））的 4-步驟方法，該方法起始

於具有式II之化合物，如在以下方案中示出：



方案1

其中R₁[']、R₂、R₃、R₃[']、R₄、R₄[']、R₅、R₅[']、R₆、R₆[']、X、Y、m、n、p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，

LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，附帶條件係當 $Y=CO$ 時，它只能是氯或溴，W代表醛或另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），並且P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）。

如下所述進行該3-步驟方法：

步驟1：藉由具有式III之化合物與具有式IV之化合物進行反應來製備具有式V之化合物，其中W可以具有不同的性質並且將應用不同的反應條件：

a) 當W代表離去基團例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯時，化合物IV係烷基化劑。烷基化反應係在合適的溶劑例如ACN、二氯甲烷、1,4-二噁啉或二甲基甲醯胺中；在無機鹼例如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 或有機鹼例如三乙胺或二異丙基乙胺的存在下；在合適的溫度（包括在室溫和回流溫度之間）下進行，或可替代地，反應可以在微波反應器中進行。另外，可以使用活化劑例如NaI。

b) 可替代地，化合物IV可以是醛或酮，其中W代表 $C(O)-H$ 或 $C(O)$ 基團。具有式III之化合物和具有式IV之化合物之間的還原胺化反應係在還原試劑（較佳三乙醯氧基硼氫化鈉）的存在下，在非質子溶劑（較佳四氫呋喃或二氯乙烷）中，視情況在酸（較佳乙酸）的存在下進行。

步驟2：具有式VII之化合物係藉由使具有式V之化合物與具有

式VI之化合物進行反應來製備的。取決於Y的含義，具有式VI之化合物可以是不同性質的並且將應用不同的反應條件：

a) 當Y代表CO時，VI係醯化劑。醯化反應係在適當的溶劑（例如二氯甲烷或者乙酸乙酯-水混合物）中；在有機鹼（例如三乙胺或二異丙基乙胺）或無機鹼（例如 K_2CO_3 ）的存在下；並且在適合的溫度（較佳的是包括在 $-78^\circ C$ 和室溫之間）下進行。

b) 當Y代表 CH_2 時，VI係烷基化劑。烷基化反應可以在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係離去基團。在烷基化反應之前，存在的OH基團可能需要保護。

步驟3：具有式VII之化合物的分子內環化給出具有式Ia之化合物。環化反應係在適當的溶劑（例如四氫呋喃）中；在強鹼（例如三級丁醇鉀或氫化鈉）的存在下；並且在適合的溫度（包括在 $-78^\circ C$ 和回流溫度之間，較佳冷卻）下進行。

【0235】可替代地，基團 $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ 可以在合成的最後步驟中藉由使具有式VIIIH之化合物與具有式IX、X或XI之化合物進行反應來摻入，如方案1中所示。具有式VIIIH之化合物藉由使具有式VIIIIP之化合物去保護而獲得，其中P代表合適的保護基團，較佳Boc（三級丁氧基羰基）。當保護基團係Boc時，去保護可以藉由添加強酸例如HCl的溶液，在適當的溶劑例如二乙醚、1,4-二噁呋或甲醇，或使用在二氯甲烷中的TFA來進行。具有式VIIIIP之化合物係按照對於式Ia之化合物的合成所描述的相同的順序，從具有式IIIP的化合物製備而來。

【0236】 具有式VIIIH之化合物（或適當的鹽例如三氟乙酸鹽或鹽酸鹽）和具有式IX之化合物之間的烷基化反應係在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係離去基團。

【0237】 具有式VIIIH之化合物（或適當的鹽）和具有式X之化合物之間的還原胺化反應係在與上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行，其中W係C(O)-H基團。

【0238】 具有通式VIIIH之化合物和具有式XI之化合物之間的縮合反應較佳在適當的溶劑如乙醇、異丙醇、正丁醇或2-甲氧基乙醇中，視情況在有機鹼如三乙胺或二異丙基乙胺的存在下，在包括在室溫和回流溫度之間（較佳加熱）的合適溫度下進行，或者可替代地，反應可以在微波反應器中進行。

【0239】 在另一個可替代的方法中， $-(\text{CR}_4\text{R}_{4'})_p\text{R}_{1'}$ 取代基可以稍後藉由具有式XIII之化合物與具有式IV之化合物的反應摻入序列中。取決於Y的含義，W可以是不同性質的並且將應用不同的反應條件：

a) 當Y係 CH_2 時，化合物IV係烷基化劑並且W代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。烷基化反應在上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行。

【0240】 可替代地，化合物IV可以是醛或酮，其中W代表

C(O)-H或C(O)基團。還原胺化反應在上文對於具有式III之化合物和具有式IV之化合物的反應所描述的相同的反應條件下進行。

b) 當Y係C(O)時，化合物IV係烷基化劑並且W代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。這種烷基化反應係在非質子溶劑（較佳二甲基甲醯胺）中，在無機鹼例如NaH的存在下，在合適的溫度（較佳在室溫）下進行。

【0241】 合成具有式XIII之化合物係按照與對於具有式Ia之化合物的合成所描述的類似的順序，但是用具有式III之化合物直接進行步驟2。可替代地，當Y係C(O)時，具有式XIII之化合物可以藉由具有式XIIIP之化合物（從具有式XIIIP之化合物製備而來，其中P代表合適的保護基團）與具有式IX、X或XI之化合物的反應來製備，如上所述。

【0242】 另外，具有式XIII之化合物可以從具有式XVI之化合物製備，其中P'代表鄰位的保護基團。當Y係C(O)時，P'係較的是4-甲氧基苄基基團，並且去保護反應係用硝酸銻銨在適合的溶劑（例如ACN-水的混合物）中進行或藉由在TFA或鹽酸中加熱進行。當Y係-CH₂-時，P'係較的是4-甲氧基苄基或苄基基團，並且去保護反應係較的是藉由在氫氣氣氛和金屬催化（較佳藉由使用鈀而不是木炭作為催化劑），在適合的溶劑（例如甲醇或乙醇，視情況在酸（例如乙酸或鹽酸）的存在下氫化來進行。

【0243】 按照與對於具有式Ia之化合物的合成所描述的類似的順序，從具有式XIV之化合物合成具有式XVI之化合物。對具有式III之化合物中存在的胺基進行保護以製備具有式XIV之化合物

係按照文獻中描述的常規方案來執行。

【0244】 可替代地，如上所述，具有式XVI之化合物可以藉由具有式XVIIH的化合物（從具有式XVIP的化合物製備而來，其中P代表合適的保護基團）與具有式IX、X或XI之化合物反應來製備。

【0245】 具有式III之化合物可以按照文獻目錄中描述的幾種方法從具有式II之化合物製備，例如與硝基甲烷反應，接著進行還原反應（即WO 2013/50448 A1，製備S）或與二乙基氰化鋁反應，接著進行還原反應（即WO 2006/113837實例118.a.ii&iii和WO 2006/81289實例19.a&b）。

【0246】 具有通式II、IIP、IV、VI、IX、X和XI之化合物（其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、LG、W、X、Y、m、n、p、q和r具有如上文所定義的含義）係可商購的或可以藉由在文獻目錄中描述的常規方法來製備。

方案2

如在以下方案中描述的，可以進行具有通式 (I) 之化合物（其中Y代表CO，並且 R_3 和 R_3' 與連接的C-原子合起來形成環烷基（具有式Ib之化合物））的製備：



p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，s代表1、2、3或4， R_s 和 $R_{s'}$ 代表氫或烷基，LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，W代表另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基），並且Q代表甲基或苄基。

【0247】 具有式Ib之化合物可以藉由在適合的溫度（較佳冷卻）下，在非質子溶劑（例如四氫呋喃）中，用強鹼（例如二異丙基醯胺鋰或三級丁醇鉀）處理，從具有式Ic之化合物製備。並且類似地，具有式Id之化合物（其中 $R_s=R_{s'}=H$ 並且s=1）可以在相同的反應條件下從具有式Ic之化合物製備。

【0248】 可替代地，具有式Id之化合物可以從具有式XXI之化合物製備。環丙烷化反應係使用合適的甲基轉移試劑（例如三甲基氧化銻碘化物或三甲基碘化銻），在適合的非質子溶劑（例如二甲亞砜）中，並且在強鹼（例如氫化鈉或三級丁醇鉀）的存在下，在適合的溫度（較佳的是包括在室溫和60°C之間）下進行。可替代地，可以使用典型的西蒙斯-史密斯（Simmons-Smith）反應條件，包括在合適的非質子溶劑（例如乙醚）中，用二碘甲烷、鋅來源（例如鋅-銅、碘化鋅或二乙基鋅）處理具有式XXI之化合物。

【0249】 具有式XXI之化合物可以從具有式Ie之化合物製備，其中Q代表甲基或苄基。消除反應在鹼（例如三級丁醇鉀）的存在下，在適合的溶劑（例如四氫呋喃）中進行。

【0250】 在另一個替代的方法中， $-(CR_4R_{4'})_pR_1$ 取代基可以

稍後在合成中摻入。因此，按照在方案1中描述的用於從具有式XIII之化合物製備具有式Ia之化合物的反應條件，具有式Ib和Id之化合物可以分別從具有式XXIII和XXV之化合物製備。按照在方案1中描述的條件，具有式XXIII和XXV之化合物可以分別從合適的受保護的先質XXII和XXIV製備。

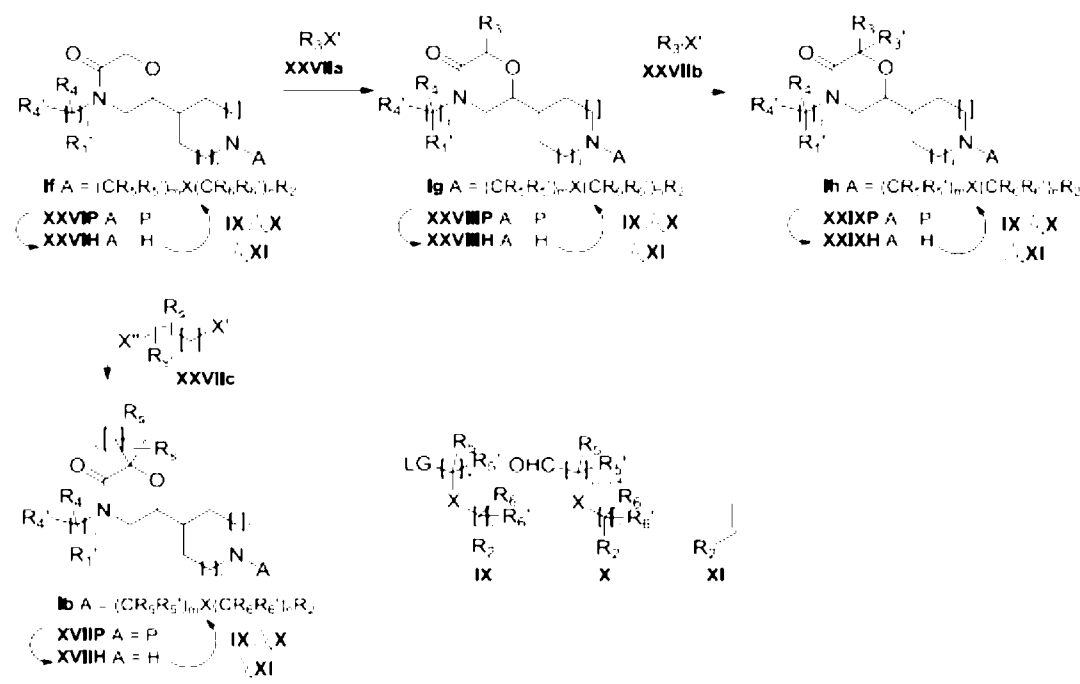
【0251】 另外，如在方案1中描述的用於製備具有式Ia之化合物，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ 可以在合成的最後步驟摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ib和Id之化合物。

【0252】 使用合適的起始材料，具有通式Ic和Ie之化合物可以藉由在方案1中描述的程序從具有式V之化合物來製備。使用相應的受保護的起始材料，按照在方案2中對於製備具有式Ib和Id之化合物所描述的程序可以製備具有通式XXII和XXIV之化合物。

方案3和方案4

如下面在方案3和4中描述的，也可以從具有式(I)之其他化合物起始來製備具有式(I)之化合物。

【0253】 具有式Ib、Ig和Ih之化合物可以從具有式If之化合物製備，如在方案3中所示



方案3

其中 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 X 、 m 、 n 、 p 、 q 和 r 具有如上文對於具有式 (I) 之化合物定義的含義， s 代表1、2、3或4， R_s 和 $R_{s'}$ 代表氫或烷基， LG 、 X' 和 X'' 各自代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，並且 P 代表合適的保護基團（較佳Boc）。

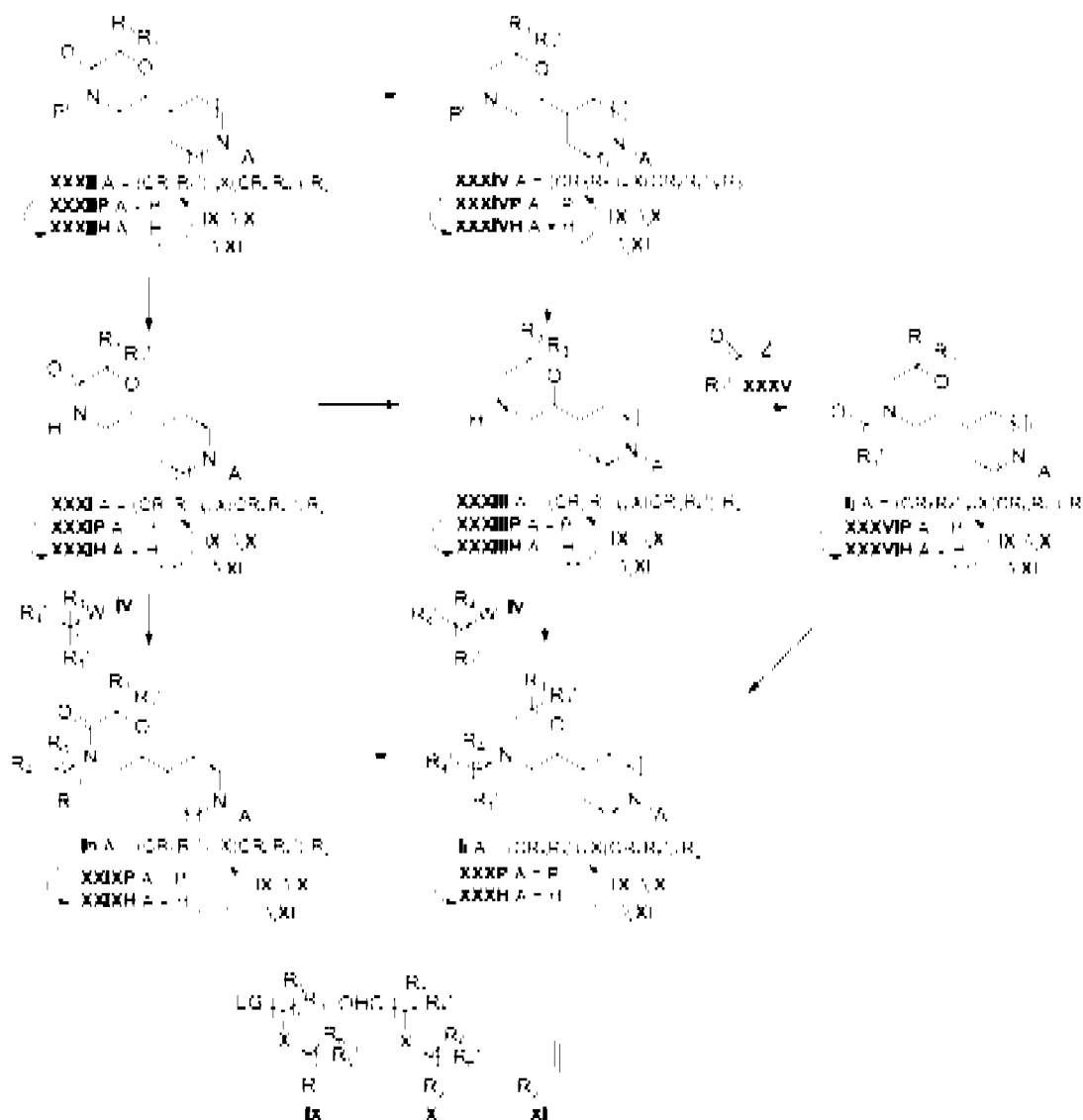
【0254】 具有式**Ig**的化合物可以藉由以下方法來製備：在合適的溫度（較佳包括在-78°C和室溫之間）下，在非質子溶劑（例如四氫呋喃）中，在強鹼（例如二異丙基醯胺鋰或三級丁醇鉀）的存在下，用具有式**XXVIIa**之烷基化劑處理具有式**If**之化合物。可以在相同的反應條件下進行第二烷基化以製備具有式**Ih**的化合物。作為在方案2中描述的用於製備具有式**Ib**之化合物的程序的替代，藉由使具有式**If**之化合物與具有式**XXVIIc**之烷基化劑進行反應，類似的雙-烷基化方法可以用於製備具有式**Ib**之化合物。

【0255】 另外，在方案1中描述的用於製備具有式Ia之化合物的反應條件下，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_{5'})_mX(CR_6R_{6'})_nR_2$ 可以在合成的最後步驟中摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ib、If、Ig和Ih之化合物。

【0256】 使用合適的起始材料，具有通式If和Ig之化合物可以藉由在方案1中描述的程序來製備。

【0257】 具有通式XXVIIa、XXVIIb和XXVIIc之化合物（其中 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_s 、 $R_{s'}$ 、 X' 、 X'' 和s具有如上所定義的含義）係可商購的或者可以藉由文獻目錄中描述的常規方法製備。

【0258】 方案4顯示了從具有式 (I) 之化合物（其中Y係C(O)）製備具有式 (I) 之化合物（其中Y係CH₂）：



其中R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、R₆、R₆'、X、m、n、p、q和r具有如上對於具有式 (I) 之化合物定義的含義，LG代表離去基團，例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，W代表醛或另一個離去基團（例如鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P代表合適的保護基團（較佳Boc），並且P'代表鄰位的保護基團（較佳4-甲氧基苄基或苄基）並且Z代表OH或鹵素（較佳溴或氯）。

【0259】 在適合的溫度（包括在室溫和回流溫度之間，較佳加熱）下，在適當的溶劑（例如四氫呋喃或乙醚）中，使用合適的還原劑（例如氫化鋁鋰、硼烷-四氫呋喃錯合物或硼烷-二甲基硫醚錯合物），可以進行具有式Ih或Ij的化合物的還原反應以產生具有式II之化合物。

【0260】 還可以在合適的先質（具有式XXXI或XXXII之化合物）或受保護的衍生物（具有式XXIXP、XXXIP或XXXIIP或XXXVIP之化合物，其中A=P）上進行還原反應。當P代表Boc時，硼烷係較佳的還原劑。

【0261】 具有通式Ih的化合物可以使用合適的起始材料藉由在方案1至3中描述的程序來製備，或它們可以從具有式XXXI或XXXII之化合物製備。具有式XXXII之化合物的去保護作用以給出具有式XXXI之化合物和隨後與具有式IV之化合物反應以產生具有式Ih的化合物係按照在方案1中所描述的程序來進行。

【0262】 具有通式XXXI和XXXII之化合物可以使用合適的起始材料根據在方案1中描述的程序來製備。

【0263】 因此，按照類似的程序，具有通式II之化合物可以從具有式XXXIII或XXXIV之化合物製備。

【0264】 具有式Ij的化合物係藉由使具有式XXXIII之化合物與具有式XXXV之醯化劑進行反應來製備。當Z係鹵素時，反應係在適當的溶劑（例如二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯、或乙酸乙酯-水混合物）中；在有機鹼（例如三乙胺或二異丙基乙胺）或無

機鹼（例如 K_2CO_3 ）的存在下；並且在適合的溫度（較佳的是包括在 $0^\circ C$ 和室溫之間）下進行。另外，可以使用活化劑（例如4-二甲基胺基吡啶）。

【0265】 當Z係OH時，視情況在1-羥基苯并三唑的存在下，視情況在有機鹼例如*N*-甲基咪啉或二異丙基乙基胺的存在下，在合適的溶劑例如二氯甲烷或二甲基甲醯胺中，並且在合適的溫度下，較佳的是在室溫下，醯化反應使用合適的偶聯試劑例如*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳二亞胺（EDC）、二環己基碳二亞胺（DCC）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑-[4,5-*b*]]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物（HATU）或*N,N,N*'-*N*'-四甲基-O-(1*H*-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽（HBTU）來進行。

【0266】 另外，如在方案1中對於製備具有式Ia之化合物所描述的，藉由去保護，緊接著藉由與具有式IX或X或XI之化合物反應，基團 $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ 可以在合成的不同階段摻入以從合適的受保護的先質製備具有式Ih、Ii和Ij的化合物。

【0267】 此外，還可以在標準實驗條件下，使用在有機化學中熟知的反應，在一個或若乾個步驟中，藉由官能團的合適的轉化反應，從具有式(I)之其他化合物起始來獲得本發明的某些化合物。

【0268】 另外，藉由手性製備型HPLC或藉由非鏡像異構物鹽的結晶或共結晶，顯示手性的具有式I的化合物還可以藉由具有式I的外消旋化合物的拆分來獲得。可替代地，使用任何合適的中間體，拆分步驟可以在前一個階段進行。

【實例】**中間體和實例**

在實例中使用下列縮寫：

ACN：ACN

AcOH：乙酸

Boc：三級丁氧基羰基

CAN：硝酸銻鉍

Conc：濃縮的

DCM：二氯甲烷

DMF：二甲基甲醯胺

EX：實例

h：小時

HPLC：高效液相層析

INT：中間體

MeOH：甲醇

MS：質譜法

Min.：分鐘

Quant：定量

Ret.：保留

r.t.：室溫

Sat：飽和的

s.m.：起始材料

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

Wt：重量

使用以下方法獲得HPLC-MS數據：

柱：Kinetex EVO 50 x 4.6 mm 2.6 μ m

溫度：40°C

流速：2.0 mL/min

梯度：NH₄HCO₃ pH 8：ACN (95：5)---0.5 min---(95：5)---6.5 min---(0：100)---1 min---(0：100)

大約溶解的樣品1 mg/mL於NH₄HCO₃ pH 8/ACN中

可替代地，在一些情況下使用方法B：

方法B

柱：Kinetex EVO 50 x 4.6 mm 2.6 μ m

溫度：40°C

流速：1.5 mL/min

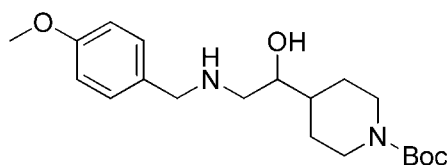
梯度：NH₄HCO₃ pH 8：ACN (95：5)---0.5 min---(95：5)---6.5

min---(0 : 100)---2 min---(0 : 100)

大約溶解的樣品 1 mg/mL 於 NH_4HCO_3 pH 8/ACN 中

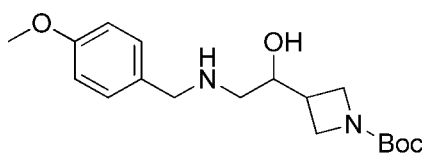
中間體的合成

中間體 1A：三級丁基 4-(1-羥基-2-((4-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯



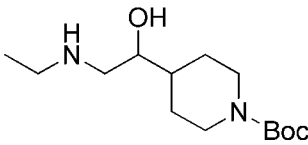
向三級丁基 4-(2-胺基-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯（如在 WO 2013/50448 A1 中所描述的來獲得）(3.68 g, 15.1 mmol) 在無水 THF（95 mL）中的溶液裡添加 4-甲氧基苯甲醛（1.56 mL, 12.8 mmol）、乙酸（0.95 mL, 16.6 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（6.38 g, 30.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加 NaHCO_3 的飽和水溶液並且用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮至乾燥以給出標題化合物（5.0 g, 91% 產率），其不經進一步的純化用於下面的步驟。

中間體 1B：三級丁基 3-(1-羥基-2-((4-甲氧基苄基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯



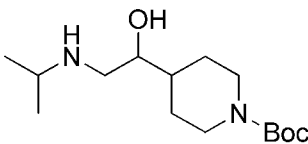
按照對於製備中間體 1A 所描述的程序，但是起始於三級丁基 3-(2-胺基-1-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯，獲得標題化合物。

中間體1C：三級丁基4-(2-(乙基胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯



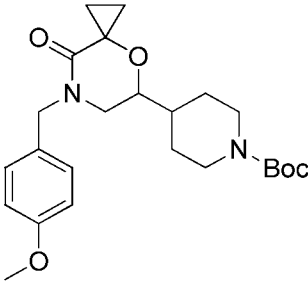
按照對於製備中間體1A所描述的程序，但是使用乙醛而不是4-甲氧基苯甲醛，獲得標題化合物。

中間體1D：三級丁基4-(1-羥基-2-(異丙基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯



按照對於製備中間體1A所描述的程序，但是使用丙酮而不是4-甲氧基苯甲醛，獲得標題化合物。

中間體2A：三級丁基4-(7-(4-甲氧基苄基)-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯

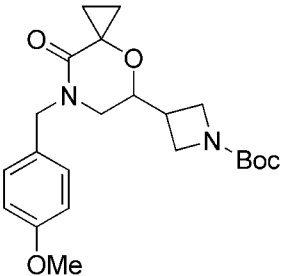


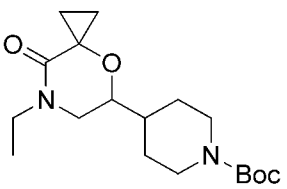
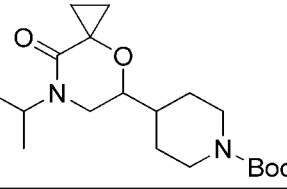
步驟1.三級丁基4-(2-(2-溴-4-氯-N-(4-甲氧基苄基)丁醯胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯：向在乙酸乙酯（50 mL）中的中間體1A（5.00 g，13.7 mmol）的溶液裡添加在水（35 mL）中的 K_2CO_3 （3.41 g，24.7 mmol）的溶液。在冷卻至0-5°C之後，逐滴添加在

乙酸乙酯（20 mL）中的2-溴-4-氯丁醯氯（如在US 6114541 A1中所描述的製備，4.10 g，18.7 mmol）的溶液。將反應混合物在0-5°C下攪拌持續1 h，然後其用水稀釋。將各層分離，並且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相合併，用0.5 M HCl水溶液然後用NaHCO₃飽和溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出標題化合物（6.58 g，粗產物）。

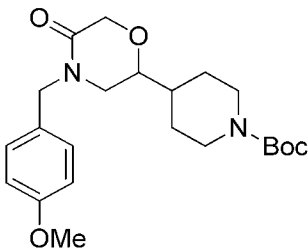
步驟2.標題化合物：將在步驟1中獲得的粗產物（6.58 g，12.0 mmol）在無水THF（65 mL）中的溶液在氮氣下冷卻至-78°C。在添加三級丁醇鉀溶液（24.1 mL，在THF中1 M，24.1 mmol）之後，將反應混合物在-30°C下攪拌持續2 h。然後將其溫至0-5°C並且添加另外的三級丁醇鉀溶液（24.1 mL，在THF中1 M，24.1 mmol）。將混合物在0-5°C下攪拌2 h。然後添加NH₄Cl飽和溶液，並且將水相用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：8））進行純化以給出標題化合物（2.58 g，對於這2個步驟為44%產率）。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備中間體2B-2D：

中間體	結構	化學名稱	s.m.
2B		三級丁基 3-(7-(4-甲氧基苄基)-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯	1B

2C		三級丁基 4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯	1C
2D		三級丁基 4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯	1D

中間體**2E**：三級丁基4-(4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯

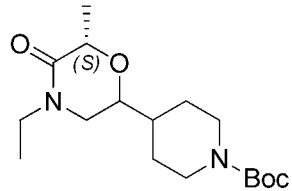
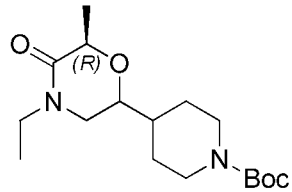


步驟1.三級丁基4-(2-(2-氯-N-(4-甲氧基苄基)乙醯胺基)-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯：向在乙酸乙酯（14 mL）中的中間體1A（1.42 g，3.89 mmol）的溶液裡添加在水（11 mL）中的 K_2CO_3 （1.5 g，10.9 mmol）的溶液。在冷卻至 $0^{\circ}C$ 之後，逐滴添加2-氯乙醯氯（0.42 mL，5.28 mmol）在乙酸乙酯（2 mL）中的溶液。將反應混合物在 $0-5^{\circ}C$ 下攪拌持續1 h，然後其用水稀釋。將各層分離，並且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相合併，用冷的0.5 M HCl水溶液然後用 $NaHCO_3$ 飽和溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出標題化合物（1.14 g，67%產率）。

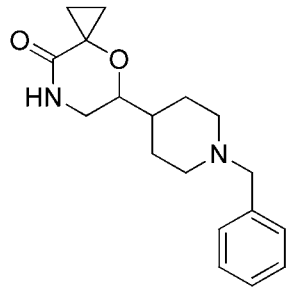
步驟2.標題化合物：將在步驟1中獲得的粗產物（1.14 g，2.6 mmol）在THF（11 mL）中的溶液使用乾冰/丙酮浴冷卻至 $-78^{\circ}C$ 。在添加三級丁醇鉀溶液（3.9 mL，在THF中1 M，3.9 mmol）之後，

將反應混合物在-78°C下攪拌1 h。然後添加NH₄Cl飽和溶液，並且將水相用乙酸乙酯（x3）萃取。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以給出標題化合物（981 mg，94%產率）。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備中間體2F-2G：

中間體	結構	化學名稱	s.m.
2F		三級丁基4-((6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯	1C
2G		三級丁基4-((6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-甲酸酯	1C

中間體3A：5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

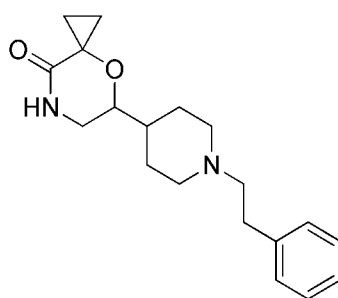


步驟1. 5-(哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。將中間體2A（1.50 g，3.48 mmol）溶解於TFA（26.7 mL，348 mmol）中並且在密封管中、在80°C下將混合物攪拌5天。將反應物濃縮至乾燥以給出標題化合物，為粗產物（1.13 g，定量產率），其不經進一步的純化用於下面的步驟。

步驟2.標題化合物：向在步驟1中獲得的粗產物（0.565 g，1.74

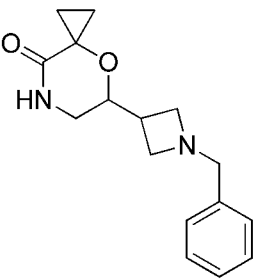
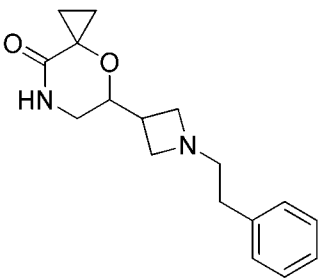
mmol) 在二氯乙烷 (12 mL) 和甲烷 (1 mL) 中的混合物裡添加苯甲醛 (0.266 mL, 2.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min, 然後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.277 g, 2.61 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加水和濃縮的 NH_3 並且將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠, 梯度 DCM 至 MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (114 mg, 對於這兩個步驟為 22% 產率)。

中間體 3B：5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

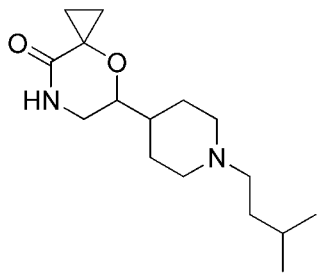


在密封管中, 將在步驟 1 中所獲得的粗產物中間體 3A (0.565 g, 1.74 mmol)、(2-溴乙基)苯 (0.38 mL, 2.79 mmol) 和 K_2CO_3 (1.20 g, 8.71 mmol) 在 ACN (7 mL) 中的混合物在 80°C 下加熱過夜。添加 1M NaOH 水溶液, 並將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠, 梯度 DCM 至 MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (370 mg, 對於這兩個步驟為 68% 產率)。

使用合適的起始材料, 根據對於製備中間體 3A 所描述的程序來製備中間體 3C 和 3D :

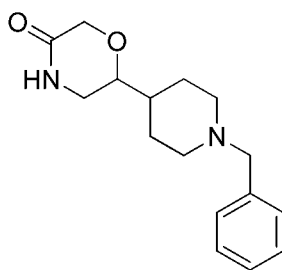
中間體	結構	化學名稱	s.m.
3C		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	2B
3D		5-(1-苯乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	2B

中間體3E：5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



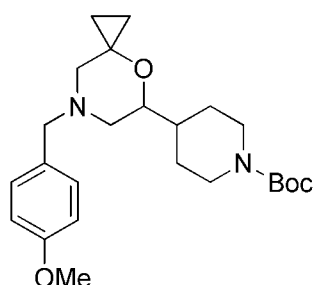
將實例16 (1.20 g , 3.0 mmol)、CAN (4.93 g , 9.0 mmol)、ACN (15 mL) 和水 (15 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。將NaHCO₃飽和溶液添加至反應混合物中，將其經矽藻土墊過濾並且然後用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (184 mg , 22% 產率)。

中間體3F：6-(1-苄基哌啶-4-基)咪啉-3-酮



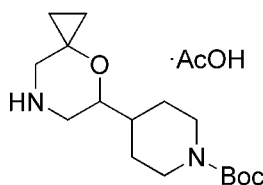
按照對於製備中間體3E所描述的程序，但是起始於實例21，獲得標題化合物。

中間體4：三級丁基4-(7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯



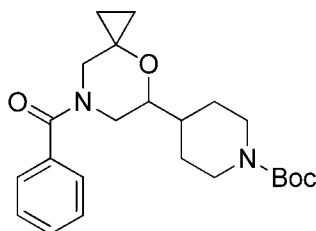
在室溫下，向在THF（4.5 mL）中的中間體2A（0.75 g，1.74 mmol）的溶液裡逐滴添加硼烷-四氫呋喃錯合物溶液（5.2 mL，在THF中1 M，5.2 mmol）。將反應混合物在65°C下攪拌持續3 h，然後將其冷卻至室溫。添加另外的硼烷-四氫呋喃錯合物溶液（5.2 mL，在THF中1M，5.2 mmol），並且將混合物在65°C下攪拌3 h以使反應完成。將混合物用冰水浴冷卻，小心添加1M NaOH水溶液，並且然後將所得混合物加熱至70°C持續6 h。冷卻至室溫後，將其用乙酸乙酯稀釋。將各相分離，並且用乙酸乙酯反萃取水相。將有機相合併，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥以給出為粗產物的標題化合物（682 mg，94%產率），將其不經進一步純化而按照原樣使用。

中間體5：三級丁基4-(4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸乙酯



將在甲醇（2 mL）中的中間體4（0.682 g，1.64 mmol）、AcOH（0.093 mL，1.64 mmol）和鈀（68 mg，在碳上10% wt）的混合物在3巴的H₂、在50°C下攪拌持續1天。過濾出催化劑，並且在真空下除去溶劑以給出為粗產物的標題化合物，將其不經進一步純化按照原樣使用（583 mg，定量產率）

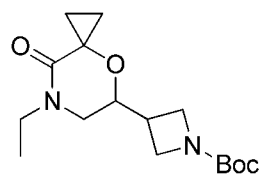
中間體6：三級丁基4-(7-苯甲酰基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸酯



在0°C下向中間體5（583 mg，1.64 mmol）在DCM（6 mL）中的溶液中添加三乙胺（0.34 mL，2.45 mmol）和苯甲酰氯（0.23 mL，1.96 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，然後添加飽和水性NaHCO₃溶液。將各相分離，並且用DCM反萃取水相。合併有機相，用1M NaOH水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：4））進行純化以給出標題化合物（365 mg，56%產率）。

中間體7：三級丁基3-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環

[2.5]辛-5-(基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯



步驟1. 5-(氮雜環丁烷-3-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。將中間體2B(1.50 g, 3.73 mmol)溶解於TFA(28.5 mL, 372 mmol)中，並且在密封管中將混合物在80°C下攪拌過夜。將其濃縮至乾燥，並且將殘餘物用水稀釋。將水相用乙酸乙酯（將其丟棄）洗滌兩次，並且將其蒸發至乾燥以提供為粗產物的標題化合物（1.33 g，過量，假設定量產率）。

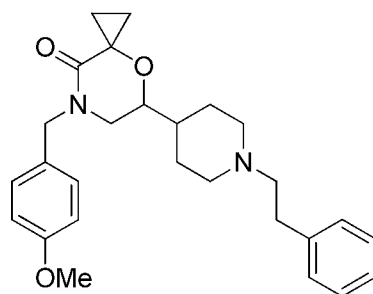
步驟2.三級丁基3-(8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-(基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯。將在1,4-二噁咄（0.57 mL）中的二碳酸二級丁酯（313 mg, 1.43 mmol）的溶液添加到步驟1中獲得的產物（283 mg, 0.95 mmol）在1M NaOH溶液（2.87 mL, 2.87 mmol）中的溶液裡，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，將其用乙酸乙酯（x3）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：9））進行純化以給出標題化合物（190 mg, 70%產率）。

步驟3.標題化合物：在0°C、氮氣氣氛下，向在步驟2中獲得的產物（190 mg, 0.67 mmol）在無水DMF（6.7 mL）中的溶液裡添加NaH（54 mg，在礦物油中60 wt%，1.35 mmol）。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，然後添加1-碘乙烷（0.06 mL, 0.74 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將飽和水性NaHCO₃溶液添加

到反應混合物中，並且將其用乙酸乙酯萃取 (x3)。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1:9)) 進行純化以給出標題化合物 (210 mg，定量產率)。

實例合成

實例1：7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



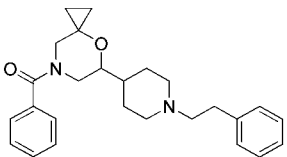
步驟1. 7-(4-甲氧基苄基)-5-(哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮三氟乙酸鹽。向在DCM (5 mL) 中的中間體2A (500 mg, 1.16 mmol) 的溶液裡添加TFA (0.89 mL, 11.6 mmol)，並且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將溶劑蒸發至乾燥以給出為粗產物的標題化合物 (1.06 g, 49 wt%，定量產率)，將其不經進一步的純化用於下面的步驟。

步驟2. 標題化合物：在密封管中，將在步驟1中所獲得的粗產物 (0.526 g, 49 wt%，0.580 mmol)、(2-溴乙基)苯 (0.127 mL, 0.929 mmol) 和 K_2CO_3 (0.401 g, 2.90 mmol) 在ACN (6 mL) 中的混合物在80°C下加熱過夜。添加1M NaOH水溶液，並將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度

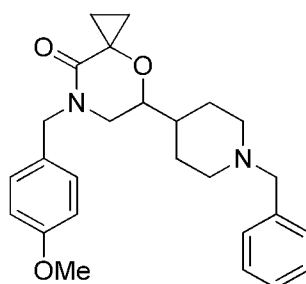
DCM至MeOH/DCM(1 : 4))進行純化以給出標題化合物(171 mg , 對於這兩個步驟為68%產率)。

HPLC保留時間：4.93 min；MS：435.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例2：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
2		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮	4.75	405.2

實例3：5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



向在實例1的步驟1中獲得的粗產物(0.526 g , 49 wt% , 0.580 mmol)在無水THF(4 mL)中的溶液裡添加苯甲醛(0.088 mL , 0.870 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15 min , 然後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.578 g , 2.73 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。小心添加水和濃縮的NH₃並將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析(矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM(1 : 4))進行純化，然後藉由快速層析(C₁₈，梯度水性NH₄HCO₃(pH

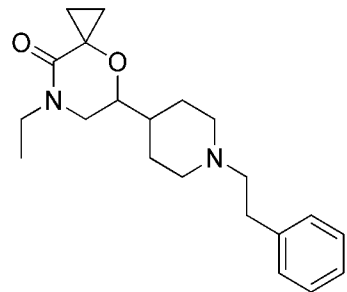
8) 至ACN) 重新純化以給出標題化合物 (58 mg , 對於兩個步驟 23%產率)。

HPLC保留時間： 5.01 min ； MS： 421.3 (M+H) 。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例4-6：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
4		(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5] 辛 -7-基)(苯基)甲酮	4.72	391.2
5		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環 [2.5] 辛-8-酮	4.16	329.2
6		5-(1-乙基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	3.38	359.2

實例7：7-乙基-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

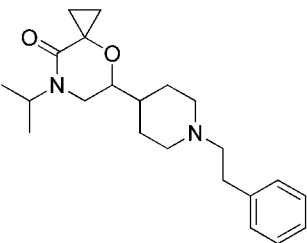


在0°C下向在無水DMF(6.4 mL)中的中間體3B(0.200 g , 0.636

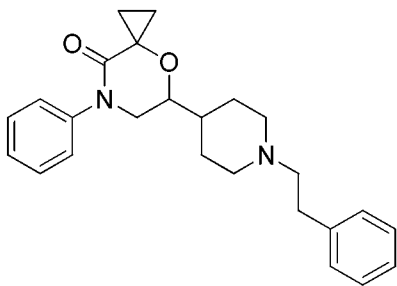
mmol) 的溶液裡添加NaH (51 mg , 在礦物油中 60 wt% , 1.27 mmol) 。將反應混合物在 0 °C 下攪拌 30 min , 然後添加 1-碘乙烷 (0.077 mL , 0.954 mmol) , 並且將所得混合物在室溫下攪拌 3 h 。將飽和水性NaHCO₃溶液添加到反應混合物中, 並且將其用乙酸乙酯萃取。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠, 梯度 DCM 至 MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (175 mg , 80% 產率) 。

HPLC保留時間：4.11 min；MS：343.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例8：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
8		7-異丙基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.39	357.2

實例9：5-(1-苯乙基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮

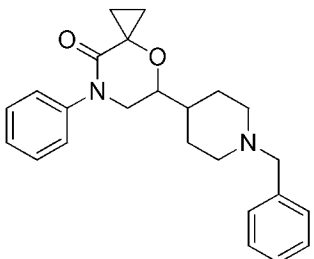


將中間體3B (0.100 g , 0.318 mmol) 、碳酸鉍 (0.135 g , 0.700

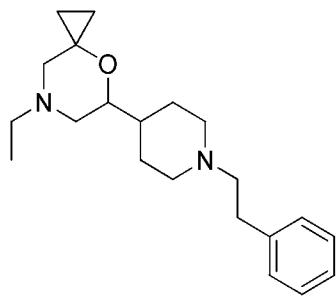
mmol)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (14 mg , 0.016 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽 (16 mg , 0.027 mmol) 和溴化苯 (0.040 mL , 0.382 mmol) 在無水1,4-二噁咻 (2.5 mL) 中的混合物在氬氣氣氛下、在密封管中、在110°C下加熱過夜。將反應混合物冷卻，將固體過濾出並且將其濃縮至乾燥。添加另外的碳酸鈉 (0.135 g , 0.700 mmol)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (14 mg , 0.016 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽 (16 mg , 0.027 mmol) 和溴化苯 (0.040 mL , 0.382 mmol) 和無水1,4-二噁咻 (2.5 mL)。在氬氣氣氛、110°C下攪拌另外一天之後，將固體過濾出並且將溶劑蒸發至乾燥。將殘餘物藉由快速層析 (矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM (1 : 4)) 進行純化以給出標題化合物 (87 mg , 70% 產率)。

HPLC保留時間：4.72 min；MS：391.2 (M+H)。

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例10：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
10		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-苄基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.81	377.2

實例 11：7-乙基-5-(1-苄乙基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷

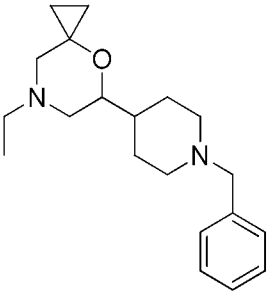


向在THF（0.5 mL）中、在0°C下冷卻的實例7（120 mg，0.350 mmol）的溶液裡逐滴添加氫化鋁鋰溶液（1.05 mL，在THF中1M，1.05 mmol）。將反應混合物在50°C下攪拌過夜，然後添加NaHCO₃飽和水溶液，將水相用乙酸乙酯萃取。將有機相合併，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由快速層析（矽膠，梯度DCM至MeOH/DCM（1：4））進行純化以給出標題化合物（83 mg，72%產率）。

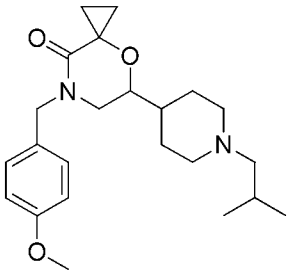
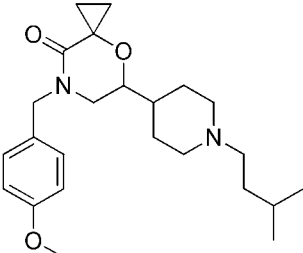
HPLC保留時間：4.06 min；MS：329.2 (M+H)

使用合適的起始材料，將這個方法用於製備實例12-14：

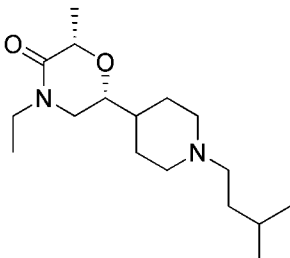
實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
12		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜螺環[2.5]辛烷	5.34	407.2
13		7-(4-甲氧基苄基)-5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜螺環[2.5]辛烷	5.22	421.2

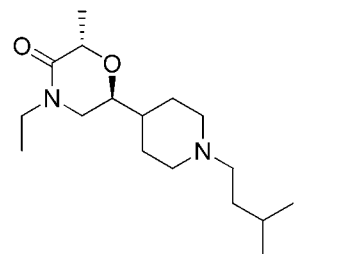
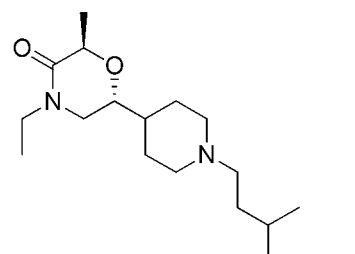
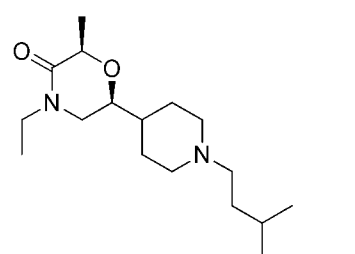
14		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	4.11	315.2

使用合適的起始材料，根據在實例1中所描述的程序來製備實例15和16：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
15		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.59	387.2
16		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.56	401.3

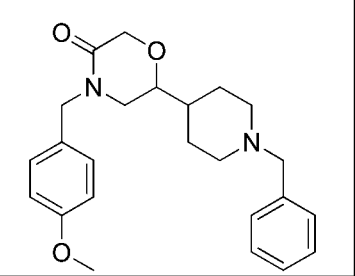
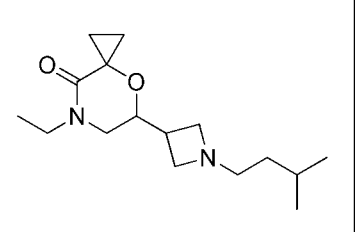
使用合適的起始材料，根據在實例1中描述的程序來製備實例17至20：

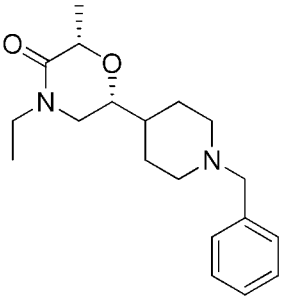
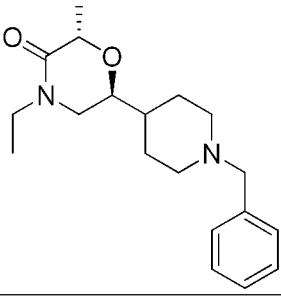
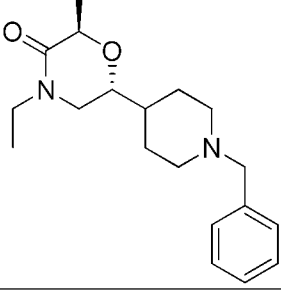
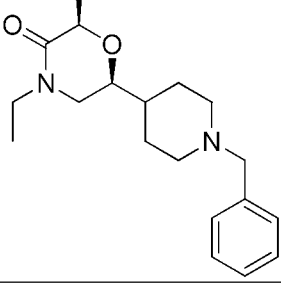
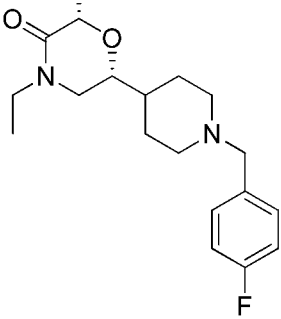
17		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-(1-異戊基哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮		

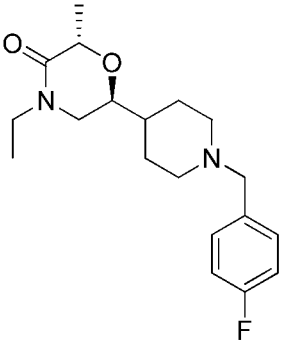
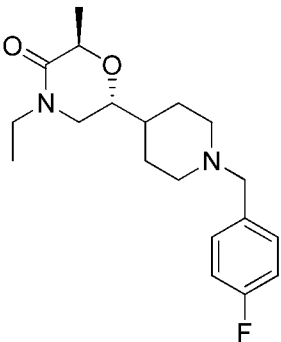
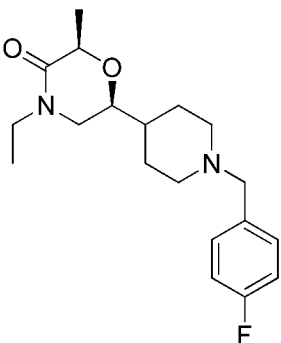
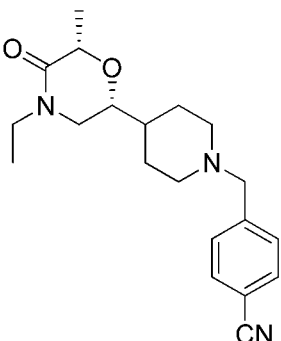
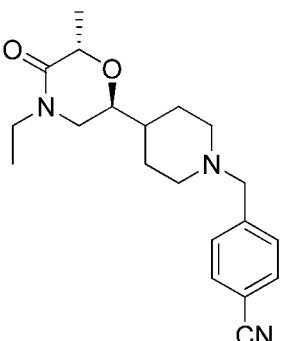
18		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		
19		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		
20		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4- 乙 基 -6-(1-異戊基哌啶 -4-基)-2-甲基咪啉 -3-酮		

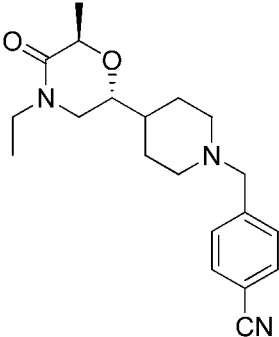
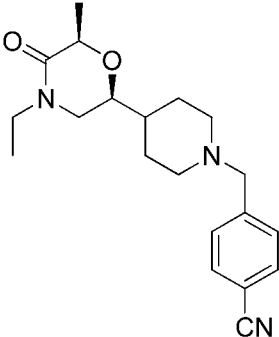
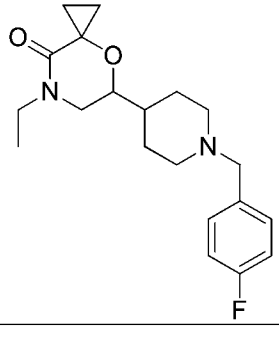
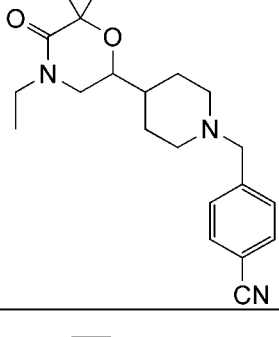
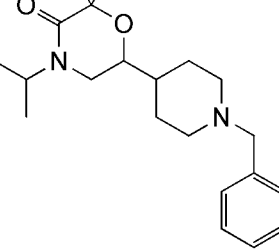
使用合適的起始材料，根據在實例3中描述的程序來製備實例

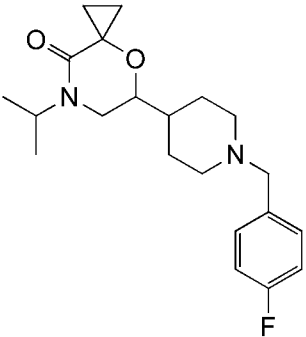
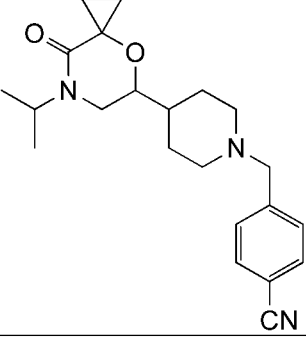
21至39：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
21		6-(1-苄基哌啶 -4-基)-4-(4-甲 氧基苄基)咪啉 -3-酮	4.37	395.2
22		7-乙基-5-(1-異 戊基氮雜環丁 烷-3-基)-4-氧 雜-7-氮雜螺環 [2.5]辛-8-酮	3.16	281.2

23		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.1 (方法B)	317.1
24		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.27 (方法B)	317.2
25		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.34 (方法B)	317.2
26		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-甲基咪啉-3-酮	4.17 (方法B)	317.1
27		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.38 (方法B)	335.2

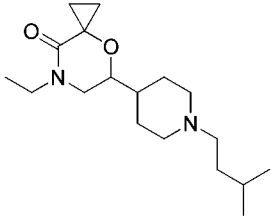
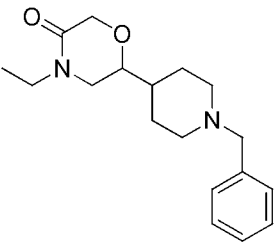
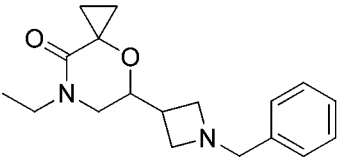
28		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.50 (方法B)	335.1
29		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.47 (方法B)	335.1
30		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-甲基咪啉-3-酮	4.32 (方法B)	335.1
31		4-((4-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.18 (方法B)	342.1
32		4-((4-((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.33 (方法B)	342.1

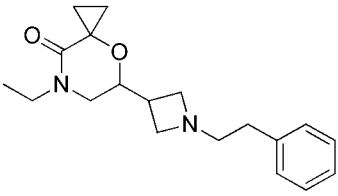
33		4-((4-((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.32 (方法B)	342.2
34		4-((4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-乙基-6-甲基-5-側氧基咪啉-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.17 (方法B)	342.2
35		7-乙基-5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.74 (方法B)	347.1
36		4-((4-(7-乙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.53 (方法B)	354.2
37		5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.92 (方法B)	343.2

38		5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-7-異丙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	5.05 (方法B)	361.1
39		4-((4-(7-異丙基-8-側氧基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈	4.83 (方法B)	368.2

使用合適的起始材料，根據本實例7中描述的程序來製備實例

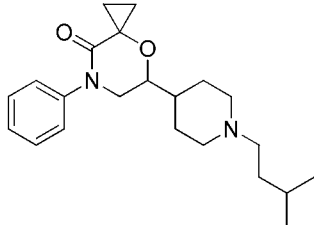
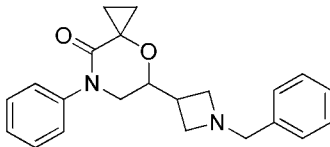
40至43：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
40		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	3.56	309.2
41		6-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉-3-酮	3.49	303.2
42		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	3.49	301.2

43		7-乙基-5-(1-苯乙基氨基)-4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛-8-酮	3.63	315.1

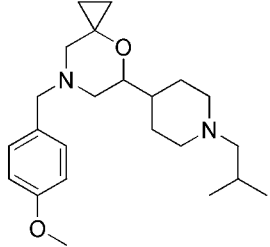
使用合適的起始材料，根據本實例9中描述的程序來製備實例

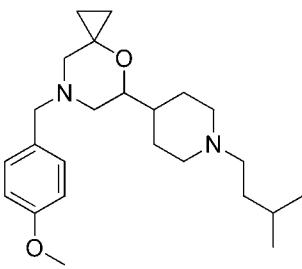
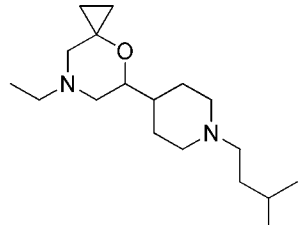
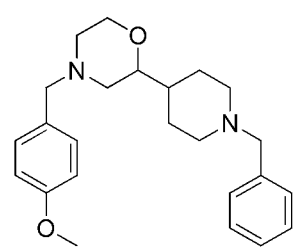
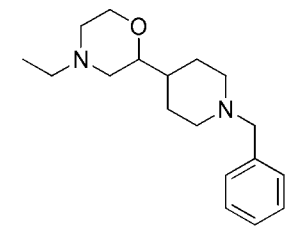
44至45：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
44		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.28	357.2
45		5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮	4.08	349.2

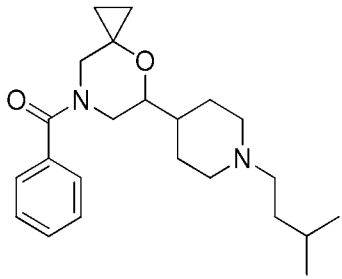
使用合適的起始材料，根據本實例11中描述的程序來製備實例

46至50：

實例	結構	化學名稱	保留時間 (min)	MS (M+H)
46		5-(1-異丁基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	4.76	373.3

47		5-(1-異戊基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	4.71	387.3
48		7-乙基-5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷	3.44	395.2
49		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)咪啉	4.96	381.2
50		2-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基咪啉	3.70	289.2

實例51： (5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮

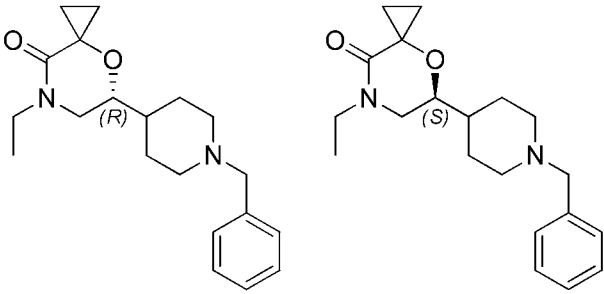


步驟1：5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷乙酸鹽。按照對於中間體5的製備所描述的程序，但是從實例47 (160 mg, 0.41 mmol) 開始，獲得為粗產物的標題化合物，將其用於下一步驟 (131 mg, 97%產率)。

步驟2：標題化合物。按照對於製備中間體6所描述的醯化程序，但是從步驟1中獲得的產物（131 mg，0.41 mmol）開始，獲得標題化合物（70 mg，46%產率）。

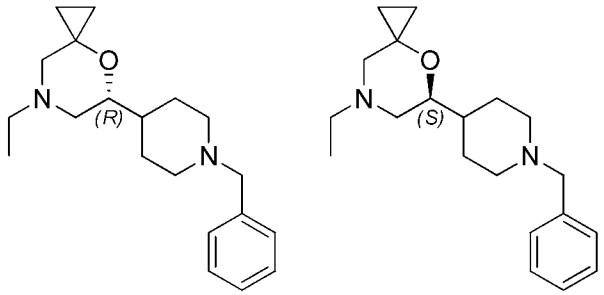
HPLC保留時間：4.26 min；MS：371.2 (M+H)

實例52和53：*(R)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮和*(S)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



從實例5開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

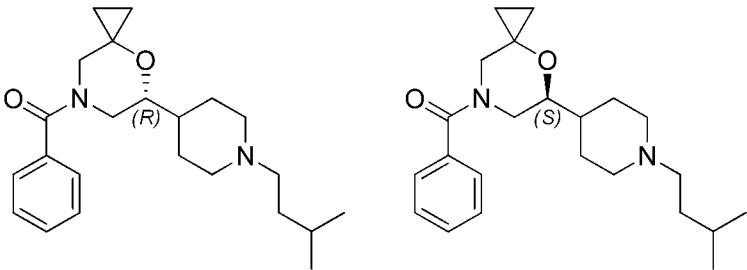
實例54和55：*(R)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷和*(S)*-5-(1-苄基哌啶-4-基)-7-乙基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛烷



從實例14開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

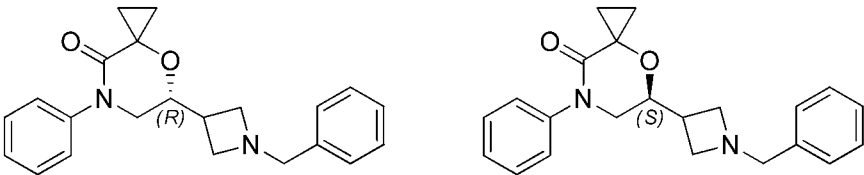
實例56和57：*(R)*-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮和*(S)*-(5-(1-異戊基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮

雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮



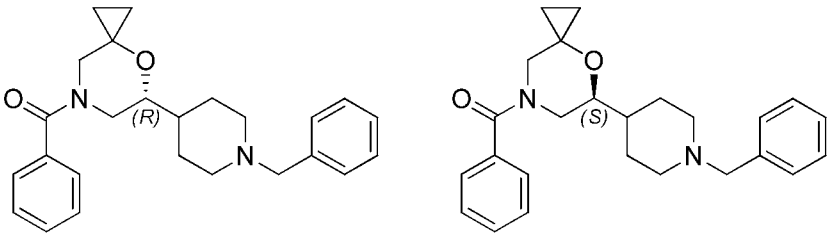
從實例51開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

實例58和59：*(R)*-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮和*(S)*-5-(1-苄基氮雜環丁烷-3-基)-7-苯基-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-8-酮



從實例45開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

實例60和61：*(R)*-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮和*(S)*-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺環[2.5]辛-7-基)(苯基)甲酮



從實例4開始，進行手性製備型HPLC分離以給出標題化合物。

結合至 σ_1 -受體的實例表：

生物活性

藥理學研究

人 σ_1 受體放射性配位基測定

【0269】 為了研究測試化合物與人類 σ_1 受體的結合特性，使用了經轉染的 HEK-293 膜和 [^3H](+)-鎮痛新（珀金埃爾默公司（Perkin Elmer），NET-1056）作為放射性配位基。在緩衝液或 10 μM 氟哌醇不存在或存在下，分別使用 7 μg 的膜懸浮液、5 nM 的 [^3H](+)-鎮痛新進行對於總的及非特異性結合的測定。結合緩衝液包含在 pH 8 的 Tris-HCl 50 mM。將板在 37°C 下培養 120 分鐘。然後在培養期之後，將反應混合物轉移到多重篩選 HTS、FC 板（密理博公司（Millipore）、過濾，並且將板用冰冷的 10 mM Tris-HCL（pH 7.4）洗滌 3 次。將過濾器乾燥，並且在 MicroBeta 閃爍計數器（珀金埃爾默公司）中使用 EcoScint 液體閃爍混合物以大約 40% 的效率計數。

結果：

【0270】 由於本發明旨在提供用作 σ_1 受體的配位基的化合物或化學相關系列的化合物，非常較佳的實施方式係其中選擇用作 σ_1 受體的配位基的化合物和尤其是具有表示為 K_i 的結合的化合物，該 K_i 係較的是 $< 1000 \text{ nM}$ ，更較佳的是 $< 500 \text{ nM}$ ，甚至更較佳的是 $< 100 \text{ nM}$ 。

採用以下標度表示對 σ_1 受體的結合，該結合表示為 K_i ：

+ $K_i - \sigma_1 \geq 500 \text{ nM}$

++ $K_i - \sigma_1 < 500 \text{ nM}$

+++ $K_i - \sigma_1 < 100 \text{ nM}$

【0271】 所有本申請中製備的化合物展示出對 σ_1 受體的結合，具體地顯示了以下結合結果：

實例	$K_i - \sigma_1$
1	+
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	+
7	++
8	++
9	+
10	++
11	++
12	+++
13	+
14	+++
15	+
16	++
21	++
22	++
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+

29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	++
41	+++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++