



(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 201615643 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：104117582

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/02

歐洲專利局

14382207.0

(71)申請人：伊史帝夫博士實驗室股份有限公司 (西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：維爾吉利 貝爾納多 馬琳娜 VIRGILI-BERNADO, MARINA (ES)；阿隆索 哈爾馬 摩尼卡 ALONSO-XALMA, MONICA (ES)；阿萊格雷特 莫利納 卡洛斯 ALEGRET-MOLINA, CARLOS (ES)；阿曼薩 羅沙勒斯 卡門 ALMANSA-ROSALES, CARMEN (ES)；賈西亞 羅培茲 摩尼卡 GARCIA-LOPEZ, MONICA (ES)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

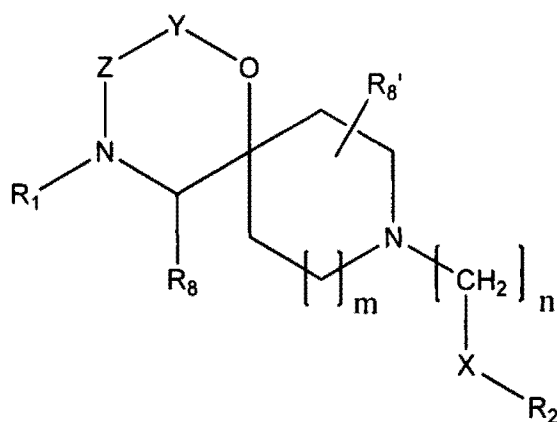
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 273 頁

(54)名稱

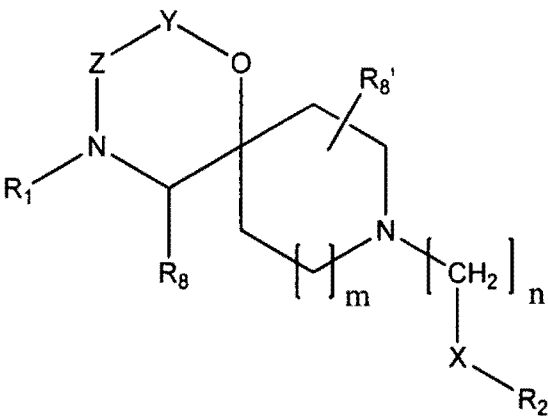
具有多重模式抗疼痛活性之 1-氧雜-4,9-二氮雜螺十一烷化合物之烷基與芳基衍生物
ALKYL AND ARYL DERIVATIVES OF 1-OXA-4,9-DIAZASPIRO UNDECANE COMPOUNDS
HAVING MULTIMODAL ACTIVITY AGAINST PAIN

(57)摘要

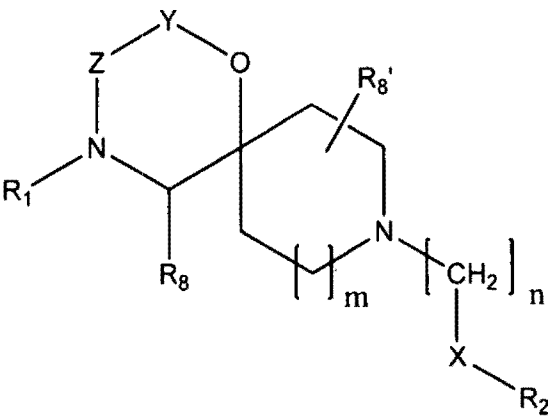
本發明係關於具有針對西格馬(sigma)(σ)受體及 μ -類鴉片受體之雙重藥理學活性的通式(I)化合物，且更特定言之，係關於具有此藥理學活性之二氮雜螺十一烷化合物；該等化合物之製備方法；包含其之醫藥組成物；及其在療法，特定言之，治療疼痛中之用途。



The present invention relates to compounds of general formula (I) having dual pharmacological activity towards both the sigma (σ) receptor, and the μ -opioid receptor and more particularly to diazaspiron compounds having this pharmacological activity, 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：



發明摘要

※ 申請案號：104117582

※ 申請日： 104.6.-1

Co7D 498/10 (2006.01)

A61K31/5386 (2006.01)

※IPC 分類：

A61P 25/04 (2006.01)

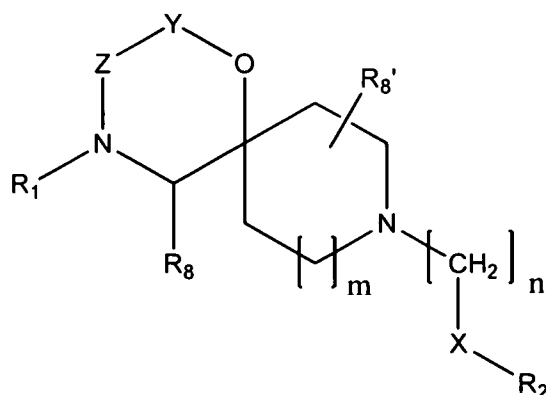
【發明名稱】(中文/英文)

具有多重模式抗疼痛活性之 1-氧雜-4, 9-二氮雜螺十一烷化合物之烷基
與芳基衍生物

ALKYL AND ARYL DERIVATIVES OF 1-OXA-4,9-DIAZASPIRO
UNDECANE COMPOUNDS HAVING MULTIMODAL ACTIVITY
AGAINST PAIN

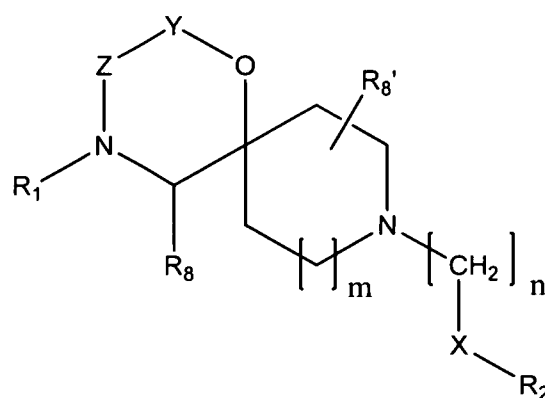
【中文】

本發明係關於具有針對西格馬 (sigma) (σ) 受體及 μ -類鴉片受體之雙重藥理學活性的通式(I)化合物，且更特定言之，係關於具有此藥理學活性之二氮雜螺十一烷化合物；該等化合物之製備方法；包含其之醫藥組成物；及其在療法，特定言之，治療疼痛中之用途。



【英文】

The present invention relates to compounds of general formula (I) having dual pharmacological activity towards both the sigma (σ) receptor, and the μ -opioid receptor and more particularly to diazaspiro undecane compounds having this pharmacological activity, 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.

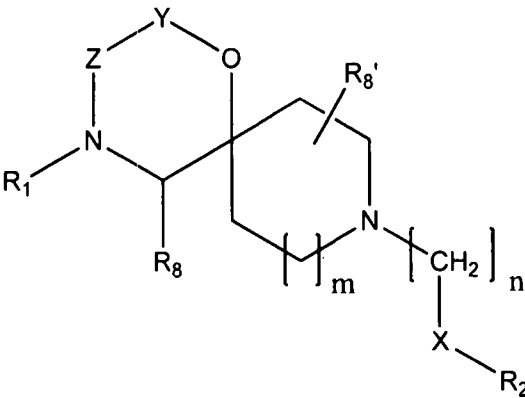


【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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)

具有多重模式抗疼痛活性之 1-氧雜-4, 9-二氮雜螺十一烷化合物之烷基與芳基衍生物

ALKYL AND ARYL DERIVATIVES OF 1-OXA-4,9-DIAZASPIRO
UNDECANE COMPOUNDS HAVING MULTIMODAL ACTIVITY
AGAINST PAIN

【技術領域】

【0001】 本發明係關於具有針對西格馬 (σ) 受體及 μ -類鴉片受體 (MOR 或 μ -類鴉片) 之雙重藥理學活性的化合物，且更特定言之，係關於具有此藥理學活性之二氮雜螺-十一烷衍生物；該等化合物之製備方法；包含其之醫藥組成物；及其在療法，特定言之，治療疼痛中之用途。

【先前技術】

【0002】 疼痛之充分管理成為一項重要挑戰，因為當前可用治療在許多情況下僅提供普通改良，使得許多患者未得到緩解[Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226-2235 (2011)]。疼痛影響大部分群體，估計流行率為約 20%且其發病率，尤其在慢性疼痛之情況下，由於群體老化而增加。另外，疼痛與共患病明顯相關，諸如抑鬱、焦慮及失眠，其引起重要生產力損失及社會經濟負擔[Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]。現有疼痛療法包括非類固醇消炎藥 (NSAID)、類鴉片促效劑、鈣離子通道阻斷劑及抗抑鬱劑，但其在安全率方面遠非最佳。其全部展示有

限功效及一系列妨礙其尤其在慢性設定中之用途的次要作用。

【0003】 如先前所提及，存在很少可用於疼痛治療之治療類別，且類鴉片為當中最有效的，尤其當處理嚴重疼痛狀態時。其經由三種不同類型之類鴉片受體（ μ 、 κ 及 γ ）起作用，該等受體均為跨膜 G 蛋白偶合受體（GPCR）。主要鎮痛作用仍然歸因於 μ -類鴉片受體（MOR）之活化。然而，MOR 促效劑之一般投藥由於其重要副作用（諸如便秘、呼吸抑制、耐受性、嘔吐及生理依賴性）而受限制[Meldrum, M.L. (編). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Progress in Pain Research and Management, 第 25 卷. IASP 出版社, Seattle, 2003]。此外，MOR 促效劑用於慢性疼痛治療並非最佳，如由嗎啡抗慢性疼痛病狀之有效性降低所指示。與其針對急性疼痛之高效力相比，對於神經病性或發炎性病因之慢性疼痛病狀，此尤其得到證實。慢性疼痛可引起 MOR 下調之發現可提供嗎啡鹼在長期治療設定中之功效相對不足之分子依據[Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies*. Eur J Pain 9, 113-6 (2005)]。此外，延長嗎啡治療可導致對其鎮痛作用之耐受性，最可能歸因於治療誘導之 MOR 下調、內化及其他調節機制。因此，長期治療可導致劑量實質性增加，以便維持臨床上令人滿意的疼痛緩解，但 MOR 促效劑之窄治療窗（therapeutic window）最終導致不可接受的副作用及不良患者順應性。

【0004】 σ -1 (σ_1) 受體在 35 年前被發現且首先分配至類鴉片家族之新穎亞型，但隨後且基於 SKF-10,047 之對映異構體的研究，確立其獨立的性質。 σ_1 受體與止痛之第一聯繫由 Chien 及 Pasternak 建立[Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett.*

190, 137-9 (1995)]，其將 σ_1 受體描述為內源性抗類鴉片系統，基於 σ_1 受體促效劑抵消類鴉片受體介導之止痛，而諸如氟哌啶醇（haloperidol）之 σ_1 受體拮抗劑使其增效之發現。

【0005】 許多其他臨床前證據表明 σ_1 受體在疼痛治療中之明顯作用 [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol*, 716, 78-93 (2013)]。不展示明顯表現型且感知一般感官刺激之 σ_1 受體基因剔除小鼠的出現為此嘗試之關鍵里程碑。在生理條件中，發現 σ_1 受體基因剔除小鼠對機械及熱刺激的反應無法與野生型小鼠區分，但當開始過敏時， σ_1 受體基因剔除小鼠展示具有比野生型小鼠高得多的對出現疼痛行為的耐受性。因此，在 σ_1 受體基因剔除小鼠中，辣椒鹼不誘導機械過敏，兩個階段之福馬林誘導之疼痛減少，且冷過敏及機械過敏在部分坐骨神經結紮後或在用太平洋紫杉醇治療後急劇衰減，其為神經病性疼痛之模型。許多此等作用藉由使用 σ_1 受體拮抗劑來確認且導致一種化合物 S1RA 進展至用於不同疼痛狀態治療之臨床試驗中。化合物 S1RA 實質性減少神經病性疼痛及神經損傷後之快感缺乏狀態（亦即神經病性疼痛病狀）且如操作性自我投藥模式中所證明，神經受損之小鼠而非假手術小鼠習得操作性響應以便獲得該化合物（大概使得疼痛緩解），表明 σ_1 受體拮抗緩解神經病性疼痛且亦解決與疼痛狀態相關之一些共患病（亦即快感缺乏，抑鬱症之核心症狀）。

【0006】 疼痛本質上為多重模式，因為在幾乎全部疼痛狀態中，涉及若干介體、信號傳導路徑及分子機制。因此，單模式療法無法提供完全疼痛緩解。當前，組合現有療法為常見臨床實踐且在臨床研究中引導許多作

用以評估可使用的藥物之最佳組合[Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J. Pain* 12, 157-166 (2011)]。因此，存在對滿足此未滿足的醫學需要的創新治療劑的迫切需要。

【0007】 如先前所提及，類鴉片為當中最有效的鎮痛劑，但其亦造成多種嚴重限制其使用之副作用。

【0008】 因此，仍需要尋找在疼痛治療中具有替代或改良藥理學活性、兩者皆有效且展示所需選擇性、及具有良好「可用藥性」特性（亦即與投予、分佈、代謝及排泄相關之良好醫藥特性）之化合物。

【0009】 因此，技術問題可由此規劃為尋找在疼痛治療中具有替代或改良藥理學活性之化合物。

【0010】 鑒於目前可用療法及臨床實踐之現有結果，本發明藉由組合成以配位體形式結合於疼痛治療相關之兩個不同受體的單個化合物來提供解決方案。此主要藉由提供結合於 μ -類鴉片受體及 σ_1 受體之根據本發明之化合物來實現。

【0011】 先前技術文獻 DE 10 2005 030051 A1 揭示為 μ -類鴉片受體之抑制劑且經由雙環核心之特徵不同於本發明化合物之化合物。

【0012】 文獻 WO 2008/155132 A1 揭示為 σ 受體之抑制劑且經由雙環核心之特徵不同於本發明化合物之化合物。

【0013】 WO 2012/125613 A1 揭示為離子通道之調節劑且經由哌啶之氮原子上之羧基之不變存在不同於本發明化合物之化合物。

【發明內容】

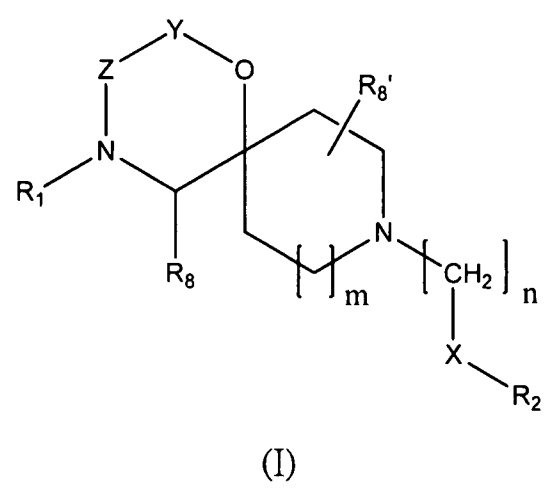
【0014】 在本發明中，鑑別具有針對西格馬（ σ ）受體及 μ -類鴉片

受體之雙重藥理學活性的結構上獨特的二氮雜螺十一烷衍生物，從而藉由提供此類雙重化合物解決以上鑑別替代或改良疼痛治療之問題。

【0015】 在一個態樣中，本發明係關於具有結合於 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重活性之化合物，其用於疼痛治療。

【0016】 由於本發明旨在提供充當 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重配位體之化合物或化學相關系列化合物，若化合物對兩種受體具有以 K_i 表示之較佳<1000 nM，更佳<500 nM，甚至更佳<100 nM 之結合，則其為極佳具體實例。

【0017】 在一個主要態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^8 、 X 、 Y 、 Z 、 m 及 n 為如在下文實施方式中所定義。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0018】 本發明係關於結構上獨特的二氮雜螺十一烷衍生物之家族，其具有針對西格馬（ σ ）受體及 μ -類鴉片受體之雙重藥理學活性，從而藉由提供此類雙重化合物解決以上鑑別替代性或改良之疼痛治療之問題。

【0019】 在一個態樣中，本發明係關於具有結合於 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重活性之化合物，其用於疼痛治療。

【0020】 由於本發明旨在提供充當 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重配位體之化合物或化學相關系列化合物，若化合物對兩種受體具有以 K_i 表示之較佳<1000 nM，更佳<500 nM，甚至更佳<100 nM 之結合，則其為較佳具體實例。

【0021】 本申請人意外發現本發明關注之問題可藉由使用多重模式平衡止痛方法解決，該多重模式平衡止痛方法在單個藥物中組合兩種不同協同活性(亦即雙重配位體，其為雙功能性且結合於 μ -類鴉片受體及 σ_1 受體)，從而經由 σ_1 活化來增強類鴉片止痛而不增加不良副作用。此支持雙重 MOR/ σ_1 受體化合物之治療價值，由此 σ_1 受體結合組分充當 MOR 結合組分之內源性佐劑。

【0022】 此解決方案提供以下優勢：兩種機制彼此互補以便使用基於止痛增效所需之較低且較佳的耐受劑量治療疼痛及慢性疼痛，但避免 μ 類鴉片受體促效劑之不良事件。

【0023】 結合於 μ -類鴉片受體及 σ_1 受體兩者之雙重化合物對比現有類鴉片療法藉由達成突出的止痛作用（關於單獨的類鴉片組分之效力增強）及副作用概況減少（與單獨的類鴉片組分相比安全餘裕增加）而展示極有價值的治療潛能。

【0024】 有利的是，根據本發明之雙重化合物將另外展示一或多種以下功能性： σ_1 受體拮抗及 μ -類鴉片受體促效作用。然而，必須注意「拮抗作用」及「促效作用」兩種功能亦在其作用方面細分成如部分促效作用或

反向促效作用之功能。因此，應在相對廣泛的帶寬內考慮雙重化合物之功能。

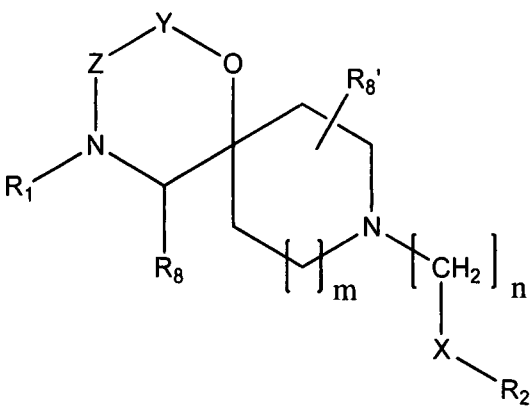
【0025】 指定受體中之一者的拮抗劑阻斷或抑制促效劑介導之反應。已知子功能為中性拮抗劑或反向促效劑。

【0026】 指定受體中之一者的促效劑使受體活性增加超過其基礎水準。已知子功能為完整促效劑或部分促效劑。

【0027】 此外，兩種機制彼此互補，因為 MOR 促效劑僅最低限度地有效治療神經病性疼痛，而 σ_1 受體拮抗劑在臨床前神經病性疼痛模型中展示突出作用。因此， σ_1 受體組分在類鴉片抗性疼痛中添加獨特止痛作用。最終，雙重方法在慢性疼痛治療中具有優於 MOR 促效劑的明顯優勢，因為基於止痛增效將需要較低且較佳耐受劑量，但不具有 MOR 促效劑之不良事件。

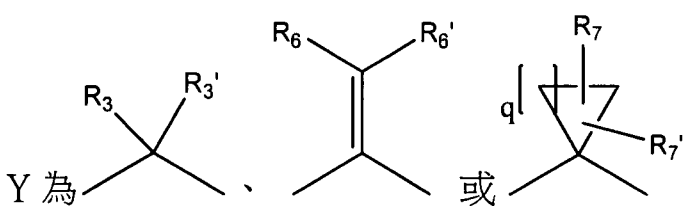
【0028】 使用所設計的多重配位體的另一優勢為與混合物或多組分藥物相比，藥物-藥物相互作用風險較低，因此涉及在患者當中較簡單的藥代動力學及較小變異性。另外，此方法可藉由針對較複雜的病因學而相對於單機制藥物改良患者順應性及加寬治療應用。其亦視為改良使用最近幾年提出之「一種藥物-一個目標 (one drug-one target)」方法獲得之 R&D 輸出之方法[Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. J. Med. Chem, 56, 1197-1210 (2013)]。

【0029】 在一特定態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物：



(I)

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-

m 為 0 或 1

n 為 1、2 或 3

q 為 1、2、3、4、5 或 6

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2；

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

X 為一鍵、-C(O)O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R_{4'})-；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯



、 基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基，

R₃ 及 R_{3'} 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、經取代或未經取代環烷基及 -CH₂R₄；

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR_{5'}、-NR₅R_{5''} 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_{4'} 為 H 或經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

R₅、R_{5'} 及 R_{5''} 獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_{5'''} 為 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基或 -Boc；

R₆、R_{6'}、R₇ 及 R_{7'} 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈ 及 R_{8'} 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

R₉ 係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0030】 請注意「或其對應鹽」亦意謂「或其對應醫藥學上可接受之

鹽」。此適用於所有下文所描述之具體實例且使用「鹽」因此等效於「醫藥學上可接受之鹽」。

【0031】 在一個具體實例中，以下限制條件（P1）適用：

當 W 為一鍵時，則 R₁不可為 H、烷基、烯基、炔基或環烷基。

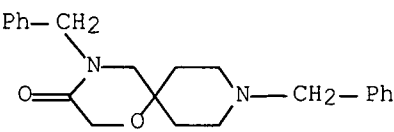
【0032】 在另一具體實例中，以上限制條件 P1 之以下替代限制條件適用：

當 W 為一鍵時，則 R₁不可為氫、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或未經取代環烷基。

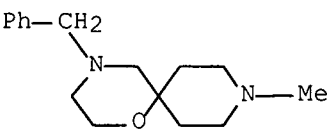
【0033】 在另一具體實例中，以上限制條件 P1 之以下替代限制條件適用：

當 W 為一鍵時，則 R₁不可為氫、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或經取代或未經取代環烷基。

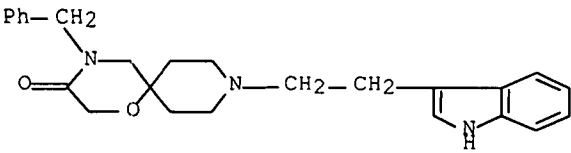
【0034】 在另一具體實例中，進一步排除以下化合物之一或多者：



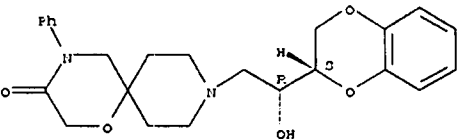
及/或



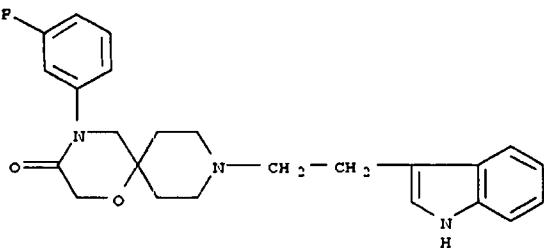
及/或



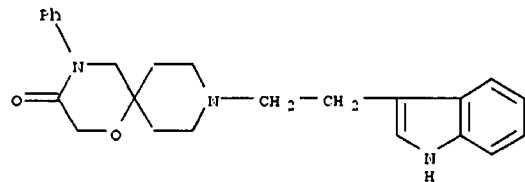
及/或



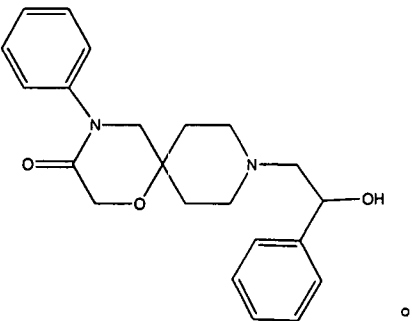
及/或



及/或



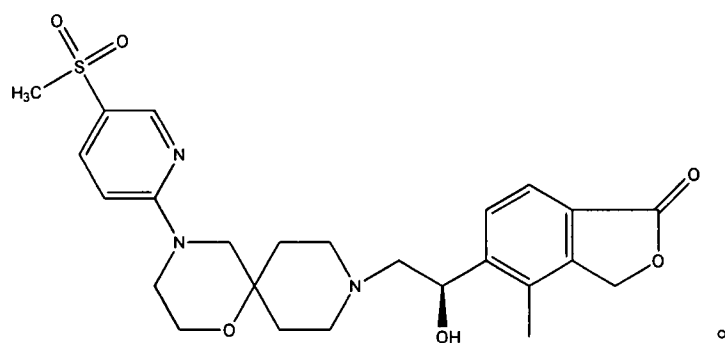
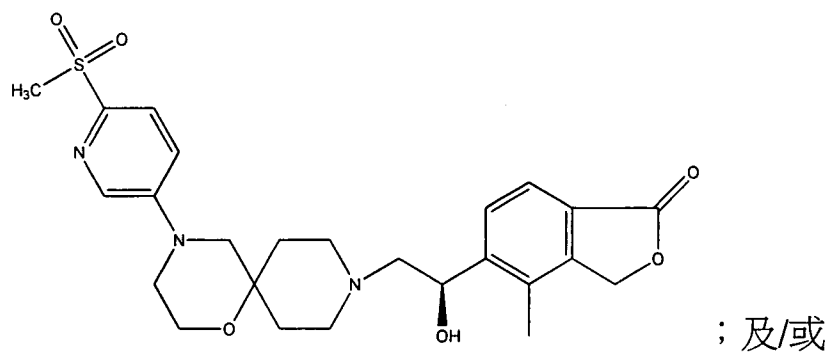
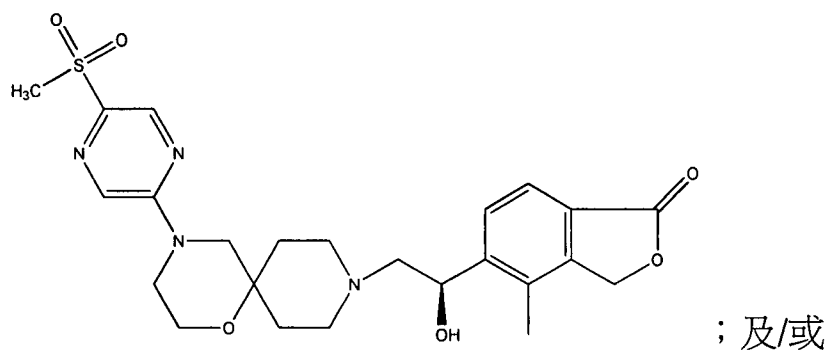
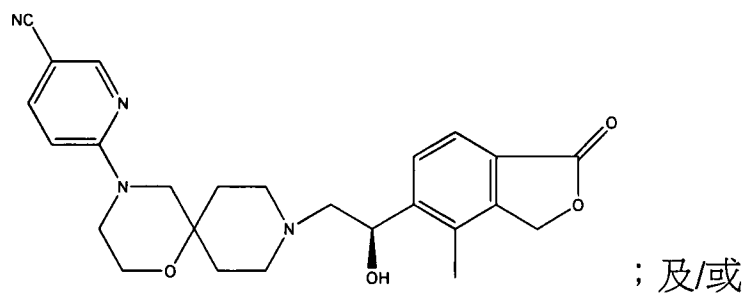
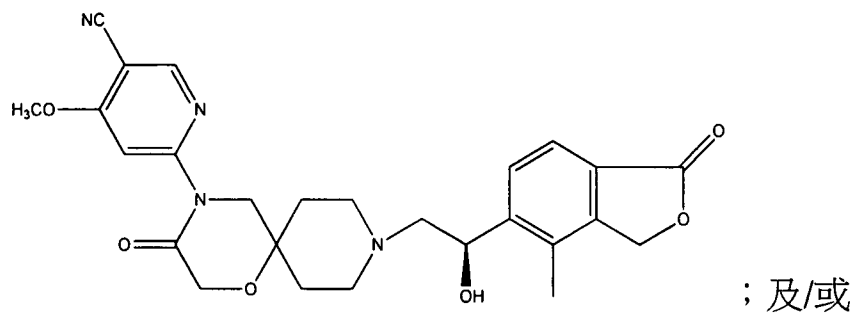
及/或



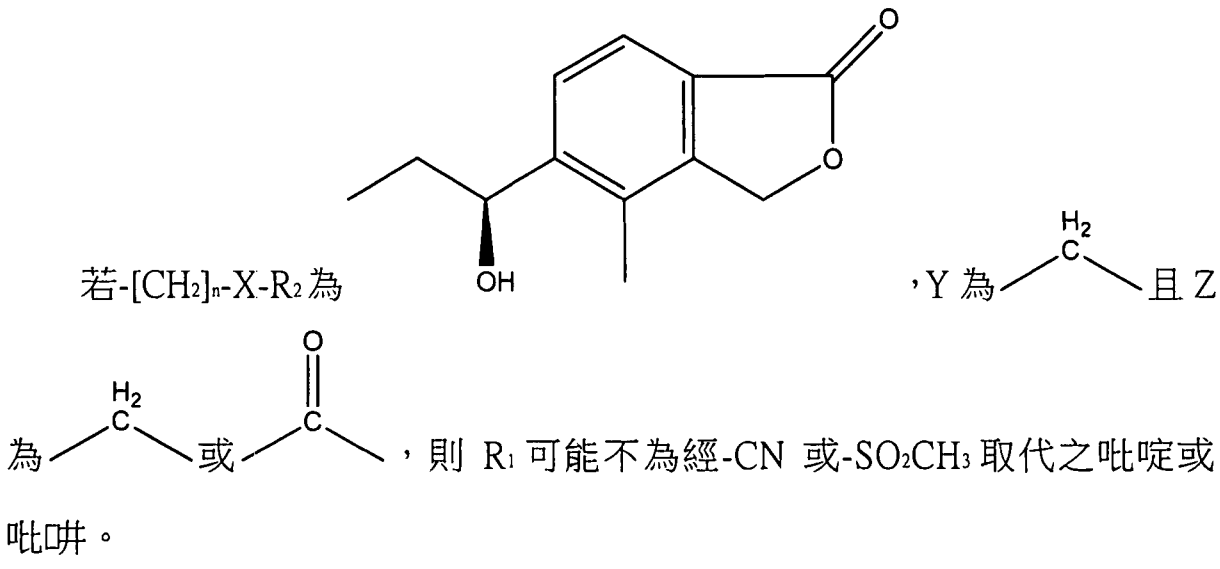
【0035】 在極佳具體實例中，所有以上放棄聲明（包括所有上文描述為排除的化合物及限制條件 P1 或其 2 個替代方案中的一個）適用。此隨後

亦將適用於所有下文所描述之具體實例（若仍可適用）。

【0036】 在根據如上文及此處所述之通式(I)之本發明化合物的另一具體實例中，排除以下一或多種（較佳所有）以下化合物：



【0037】 在根據如上文及此處所述之通式(I)之本發明化合物的另一具體實例中，以下限制條件適用：



【0038】 在本發明之上下文中，烷基理解為意謂飽和、直鏈或分支鏈烴，其可未經取代或經取代一次或若干次。其包含例如-CH₃及-CH₂-CH₃。在此等基團中，C₁₋₂烷基表示 C1 或 C2 烷基，C₁₋₃烷基表示 C1、C2 或 C3 烷基，C₁₋₄烷基表示 C1、C2、C3 或 C4 烷基，C₁₋₅烷基表示 C1、C2、C3、C4 或 C5 烷基，C₁₋₆烷基表示 C1、C2、C3、C4、C5 或 C6 烷基，C₁₋₇烷基表示 C1、C2、C3、C4、C5、C6 或 C7 烷基，C₁₋₈烷基表示 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7 或 C8 烷基，C₁₋₁₀烷基表示 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9 或 C10 烷基且 C₁₋₁₈烷基表示 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17 或 C18 烷基。烷基較佳為甲基、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，若經取代，則亦較佳為 CHF₂、CF₃或 CH₂OH 等。較佳烷基在本發明的情況下理解為 C₁₋₈烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基；

較佳為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基；更佳為 C_{1-4} 烷基，如甲基、乙基、丙基或丁基。

【0039】 烯基理解為意謂不飽和、直鏈或分支鏈烴，其可未經取代或經取代一次或若干次。其包含如 $-CH=CH-CH_3$ 的基團。烯基較佳為乙烯基 (vinyl/ethenyl)、烯丙基 (2-丙烯基)。在本發明之情況下，烯基較佳為 C_{2-10} 烯基或 C_{2-8} 烯基，如乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、己烯、庚烯或辛烯；或為 C_{2-6} 烯基，如乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；或為 C_{2-4} 烯基，如乙烯、丙烯或丁烯。

【0040】 炔基理解為意謂不飽和、直鏈或分支鏈烴，其可未經取代或經取代一次或若干次。其包含如 $-C\equiv C-CH_3$ (1-丙炔基) 之基團。在本發明之情形下，炔基較佳為 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；或為 C_{2-6} 炔基，如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；或為 C_{2-4} 炔基，如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔。

【0041】 在本發明之情形下，環烷基理解為意謂飽和及不飽和 (但並非芳族) 環烴 (環中無雜原子)，其可未經取代或經取代一次或若干次。此外， C_{3-4} 環烷基表示 C_3 或 C_4 環烷基， C_{3-5} 環烷基表示 C_3 、 C_4 或 C_5 環烷基， C_{3-6} 環烷基表示 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 環烷基， C_{3-7} 環烷基表示 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_7 環烷基， C_{3-8} 環烷基表示 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 或 C_8 環烷基， C_{4-5} 環烷基表示 C_4 或 C_5 環烷基， C_{4-6} 環烷基表示 C_4 、 C_5 或 C_6 環烷基， C_{4-7} 環烷基表示 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_7 環烷基， C_{5-6} 環烷基表示 C_5 或 C_6 環烷基且 C_{5-7} 環烷基表示 C_5 、 C_6 或 C_7 環烷基。實例為環丙基、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、環辛基以及金剛

- 烷基。在本發明之情形下，環烷基較佳為 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；或為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；或為 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，尤其環戊基或環己基。

【0042】 關於烷基、烯基、炔基及 O-烷基，除非另外定義，否則術語經取代在本發明之情形下理解為意謂碳原子上之至少一個氫基團經鹵素（F、Cl、Br、I）、 $NR_5R_{5''}$ 、 SR_5 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 OR_5 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-CN$ 、 $C(O)NR_5R_{5'}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基或- OC_{1-4} 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）置換， R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 $R_{5''}$ 及 $R_{5'''}$ 如上文所定義，且其中當不同基團 R_1 至 R_9 同時存在於式 I 至 I''' 中時，其可相同或不同。同一分子以及同一碳原子上可能經相同或不同取代基置換一次以上。此包括例如同一個 C 原子上置換 3 個氫，如在 CF_3 之情況下，或在同一個分子之不同位置處置換 3 個氫，如在例如 $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ 之情況下。當式 I、I'、I'' 或 I''' 中同時存在不同基團 R_1 至 R_9 時，其可相同或不同。

【0043】 最佳地，關於烷基、烯基、炔基或 O-烷基，經取代在本發明之情形下理解為經取代之任何烷基、烯基、炔基或 O-烷基經鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-SR_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-CN$ 、 $C(O)NR_5R_{5'}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基或- OC_{1-4} 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）取代， R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 $R_{5''}$ 及 $R_{5'''}$ 如上文所定義，且其中當不同基團 R_1 至 R_9 同時存在於式 I 至 I''' 中時，其可相同或不同。

【0044】 同一分子以及同一碳原子上可能經相同或不同取代基置換一次以上。此包括例如同一個 C 原子上置換 3 個氫，如在 CF_3 之情況下，或

在同一分子之不同位置處置換 3 個氫，如在例如-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ 之情況下。

【0045】 在本發明之情形中，鹵烷基理解為意謂烷基經鹵素（選自 F、Cl、Br、I）取代一次或若干次。其包含例如-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂、-CCl₃、-CF₃ 及-CH₂-CHCl₂。在本發明之情形下，鹵烷基較佳理解為經鹵素取代之 C₁₋₄ 烷基表示經鹵素取代之 C1、C2、C3 或 C4 烷基。經鹵素取代之烷基因此較佳為甲基、乙基、丙基及丁基。較佳實例包括-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂ 及-CF₃。

【0046】 在本發明之情形下，鹵烷氧基理解為意謂-O-烷基經鹵素（選自 F、Cl、Br、I）取代一次或若干次。其包含例如-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂、-OCCl₃、-OCF₃ 及-OCH₂-CHCl₂。在本發明之情形中，鹵烷氧基較佳理解為經鹵素取代之-OC₁₋₄ 烷基表示經鹵素取代之 C1、C2、C3 或 C4 烷氧基。經鹵素取代之烷基因此較佳為 O-甲基、O-乙基、O-丙基及 O-丁基。較佳實例包括-OCH₂Cl、-OCH₂F、-OCHCl₂、-OCHF₂ 及-OCF₃。

【0047】 芳基理解為意謂具有至少一個芳環、但甚至僅在一個環中無雜原子的環系統。實例為苯基、萘基、蒽基、茚基、萘滿基或茚滿基，特定言之 9H-茚基或蒽基，其可未經取代或經取代一次或若干次。芳基在本發明之情形下最佳理解為苯基、萘基或蒽基，較佳為苯基。

【0048】 在本發明之情形下，烷基-芳基理解為意謂經由 1 至 4 個 (-CH₂-) 基團連接至另一原子之芳基（參見上文）。烷基-芳基最佳為苯甲基（亦即-CH₂-苯基）。

【0049】 在本發明之情形下，烷基雜環基理解為意謂經由 1 至 4 個

(-CH₂-)基團連接至另一原子之雜環基（參見下文）。烷基雜環基最佳為-CH₂-吡啶。

【0050】 在本發明之情形下，烷基環烷基理解為意謂經由 1 至 4 個 (-CH₂-)基團連接至另一原子之環烷基（參見上文）。烷基環烷基最佳為-CH₂-環丙基。

【0051】 在一般定義中，雜環基（heterocyclyl radical/group）理解為意謂具有至少一個飽和或不飽和環之雜環系統，該至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜原子。雜環基亦可經取代一次或若干次。實例包括雜芳基，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、苯并-1,2,5-噻二唑、苯并噻唑、吡啶、苯并三唑、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩。在本發明之情形下，雜環基較佳定義為具有一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統。其較佳為具有一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統。較佳實例包括咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、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、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡啶、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吡啶、苯并三唑、苯并噻唑側氧基吡啶、嘧啶、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩，尤其為吡啶、吡嗪、吡啶、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡啶、咪唑、哌啶、吡啶、噻吩、吡啶、

苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啶、苯并噻唑、側氧基吡咯啉、嘧啶。

【0052】 在更特定定義中，雜環基 (heterocyclyl radical/group) (在下文中亦稱作雜環基 (heterocyclyl)) 理解為意謂具有至少一個飽和或不飽和環之雜環系統，該至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜原子。雜環基亦可經取代一次或若干次。

【0053】 實例包括非芳族雜環基，如四氫吡喃、氧氮雜環庚烷、嗎啉、吡啶、吡咯啉以及雜芳基，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、呋喃及噻唑。

【0054】 如本文所理解，雜環基內部之亞基包括雜芳基及非芳族雜環基。

雜芳基（等效於雜芳族基團或芳族雜環基）為具有一或多個環、其中至少一個芳環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜原子之芳族雜環系統；較佳為具有一個或兩個環、其中至少一個芳環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜原子之芳族雜環系統，更佳選自呋喃、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、噻唑、咪唑、吡嗪、噻吩及苯并咪唑；

非芳族雜環基為具有一或多個環、其中至少一個環（此（或此等）環則不為芳族）在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜原子之雜環系統；較佳為具有一個或兩個環、其中一個或兩個環（此一個或兩個環則不為芳族）在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群的雜

- 原子之雜環系統，更佳係選自奧沙西洋(oxazepam)、吡咯啉、哌啉、哌啉、四氫哌喃、嗎啉、吲哚啉、側氧基吡咯啉、苯并二氧雜環己烷，尤其為苯并二氧雜環己烷、嗎啉、四氫哌喃、哌啉、側氧基吡咯啉及吡咯啉。

【0055】 在本發明之情形下，雜環基較佳定義為具有一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統。其較佳為具有一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統。

【0056】 雜環基之較佳實例包括氧氮雜環庚烷、吡咯啉、咪唑、噁二唑、四唑、吡啉、嘧啉、哌啉、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、嗎啉、吲哚啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啉、吡咯并[2,3b]吡啉、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、側氧基吡咯啉、嘧啉、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻唑啉，尤其為吡啉、吡啉、吲唑、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、咪唑、哌啉、噻吩、吲哚、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啉、苯并噁唑、側氧基吡咯啉、嘧啉、氧氮雜環庚烷及吡咯啉。

【0057】 在本發明之情形下，側氧基吡咯啉理解為意謂吡咯啉-2-酮。

【0058】 關於芳族雜環基(雜芳基)、非芳族雜環基、芳基及環烷基，當環系統同時屬於以上環定義中的兩種或兩種以上時，則環系統在至少一個芳環含有雜原子的情況下首先定義為芳族雜環基(雜芳基)。若無含有雜原子之芳環，則環系統在至少一個非芳族環含有雜原子的情況下定義為非

芳族雜環基。若無非芳族環含有雜原子，則環系統在其含有至少一個芳基環的情況下定義為芳基。若不存在芳基，則環系統在存在至少一個非芳族環烴的情況下定義為環烷基。

【0059】 較佳地，芳基為單環芳基。

【0060】 較佳地，雜芳基為單環雜芳基。

【0061】 較佳地，非芳族雜環基為單環非芳族雜環基。

【0062】 較佳地，環烷基為單環環烷基。

【0063】 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），除非另外定義，否則理解為意謂芳基或烷基-芳基、環烷基或烷基-環烷基；雜環基或烷基-雜環基環系統經以下各者取代：鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_5$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ； NR_xR_y ，其中 R_x 及 R_y 獨立地為 H 或飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基；飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基；飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 $-O-C_{1-6}$ 烷基（烷氧基）；飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 $-S-C_{1-6}$ 烷基；飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基；飽和或不飽和、直鏈或分支鏈、經取代或未經取代 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基；經取代或未經取代芳基或烷基-芳基；經取代或未經取代環烷基或烷基-環烷基；經取代或未經取代雜環基或烷基-雜環基， R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_5'' 及 R_5''' 如上文所定義，且其中當不同基團 R_1 至 R_9 同時存在於式 I 至 I''' 中時，其可相同或不同。

【0064】 最佳地，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），經取代在本發明之情形下理解為經取代之任何芳基、環烷基及雜環基（亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中）經鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）、 $-CN$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）中之一或多者取代， R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 $R_{5''}$ 及 $R_{5''}$ 如上文所定義，且其中當不同基團 R_1 至 R_9 同時存在於式 I 至 I''' 中時，其可相同或不同。

【0065】 最佳地，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），經取代在本發明之情形下理解為經取代之任何芳基、環烷基及雜環基（亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中）經鹵素（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）、 $-CN$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基（未經取代或經 OR_5 或鹵素（F、Cl、I、Br）中之一或多者取代）中之一或多者取代， R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 $R_{5''}$ 及 $R_{5''}$ 如上文所定義，且其中當不同基團 R_1 至 R_9 同時存在於式 I 至 I''' 中時，其可相同或不同。

【0066】 除上述取代以外，關於環烷基或雜環基（亦即非芳族雜環基），除非另有定義，否則經取代亦理解為意謂環烷基或非芳族雜環基之環

系統經  或=O 取代。

【0067】 術語「離去基 (leaving group)」意謂在異質鍵裂解中與電子對分離之分子片段。離去基可為陰離子或中性分子。常見的陰離子離去基為鹵化物，如 Cl^- 、 Br^- 及 I^- ，及磺酸酯，如甲苯磺酸酯 (TsO^-) 或甲磺酸酯。

【0068】 術語「鹽 (salt)」應理解為意謂根據本發明使用之任何形式之活性化合物，其中其採用離子形式、或帶電荷且與相對離子（陽離子或陰離子）偶合、或在溶液中。此亦理解為活性化合物與其他分子及離子之錯合物，特定言之經由離子相互作用之錯合物。

【0069】 術語「生理學上可接受之鹽 (physiologically acceptable salt)」在本發明之情形下意謂若以適當方式用於治療，尤其若用於或應用於人類及/或哺乳動物，生理學上耐受（大部分時間意謂無毒性，尤其並非由相對離子所導致）之任何鹽。

【0070】 此等生理學上可接受之鹽可用陽離子或鹼形成且在本發明之情形下理解為意謂根據本發明使用之化合物中之至少一者（通常（去質子化）酸）作為陰離子與至少一種生理學上耐受（尤其若用於人類及/或哺乳動物）之較佳無機陽離子之鹽。鹼金屬及鹼土金屬之鹽尤其較佳，以及具有 NH_4 之鹽，但特定言之(單)鈉鹽或(二)鈉鹽、(單)鉀鹽或(二)鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽。

【0071】 生理學上可接受之鹽亦可用陰離子或酸形成且在本發明之情形下理解為意謂根據本發明使用之化合物中之至少一者作為陽離子與至少一種生理學上耐受（尤其若用於人類及/或哺乳動物）之陰離子之鹽。特

定言之，在本發明之情形下，此理解為用生理學上耐受之酸形成之鹽，亦即特定活性化合物與生理學上耐受（尤其若用於人類及/或哺乳動物）之無機或有機酸之鹽。特定酸之生理學上耐受之鹽之實例為以下酸之鹽：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、杏仁酸、反丁烯二酸、乳酸或檸檬酸。

【0072】 本發明之化合物可以結晶形式或以如自由鹼或酸之自由化合物形式存在。

【0073】 為如上文所定義之根據本發明之化合物（如根據通式 I 之化合物）之溶劑合物的任何化合物理解為亦由本發明之範疇所覆蓋。溶劑化方法在此項技術中一般已知。適合的溶劑合物為醫藥學上可接受之溶劑合物。根據本發明之術語「溶劑合物（solvate）」應理解為意謂根據本發明之任何形式的活性化合物，其中此化合物已經由非共價結合另一分子（最可能為極性溶劑）而與其連接。尤為較佳實例包括水合物及醇合物，如甲醇合物或乙醇合物。

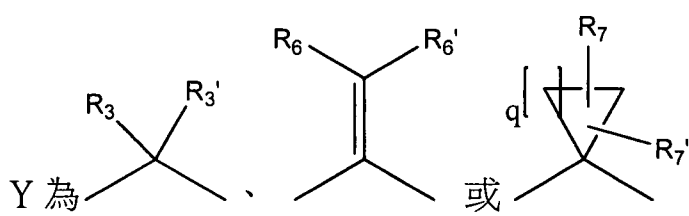
【0074】 為如上文所定義之根據本發明之化合物（如根據通式 I 之化合物）之前藥的任何化合物理解為亦由本發明之範疇所覆蓋。術語「前藥（prodrug）」以其最廣泛的含義使用且涵蓋活體內轉化為本發明化合物之彼等衍生物。此類衍生物應易於由熟習此項技術者想到且視分子中存在之官能基而定，包括（但不限於）本發明化合物之以下衍生物：酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽磺酸酯、胺基甲酸酯及醯胺。產生給定起效化合物之前藥之熟知方法的實例為熟習此項技術者已知且可見於例如 Krogsgaard-Larsen 等人「Textbook of Drug design and Discovery」Taylor & Francis (2002 年 4 月)

中。

【0075】 除非另外陳述，否則本發明之化合物亦意欲包括僅在一或多個同位素增濃原子存在下相異的化合物。舉例而言，除氫由氕或氘置換、或碳由 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換、或氮由 ^{15}N 增濃氮置換以外，具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0076】 式(I)化合物以及其鹽或該等化合物之溶劑合物較佳呈醫藥學上可接受或實質上純的形式。醫藥學上可接受之形式尤其意謂具有醫藥學上可接受之純度，不包括正常醫藥添加劑，諸如稀釋劑及載劑，且不包括在正常劑量下視為有毒的物質。原料藥之純度較佳超過 50%、更佳超過 70%、最佳超過 90%。在一較佳具體實例中，其為超過 95%之式(I)化合物或其鹽。此亦適用於其溶劑合物或前藥。

【0077】 在另一具體實例中，具有通式 I 之本發明化合物為一種化合物，其中



Z 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CHR}_9-$

m 為 0 或 1

n 為 1、2 或 3

q 為 1、2、3、4、5 或 6

R_1 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{W}-\text{R}_1'$

r 為 0、1 或 2

.

- W 為一鍵、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ ；
 R_1 為 H、 $-\text{CN}$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

X 為一鍵、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_4\text{R}_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基，

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-\text{CH}_2\text{R}_4$ ；

R_4 為 H、 $-\text{OR}_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{COR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc；

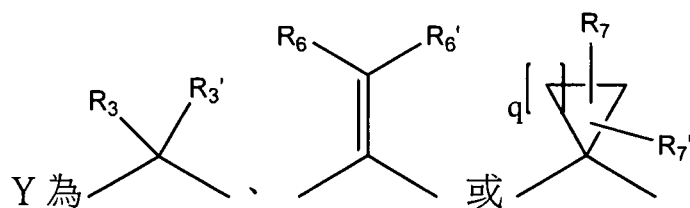
R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-\text{OR}_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-\text{OR}_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。在此具體實例之極佳具體實例中，當 W 為一鍵時，r 為 1 或 2。

【0078】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，其中



Z 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CHR_9-$

m 為 0 或 1

n 為 1、2 或 3

q 為 1、2、3、4、5 或 6

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基或經取代或未經取代烷基雜環基

X 為一鍵、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基，

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代

C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、經取代或未經取代環烷基及 -CH₂R₄；

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR_{5'}、-NR₅R_{5''} 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_{4'} 為 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

R₅、R_{5'} 及 R_{5''} 獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_{5'''} 為 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基或 -Boc；

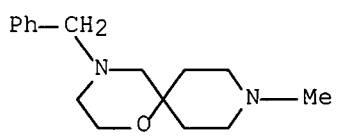
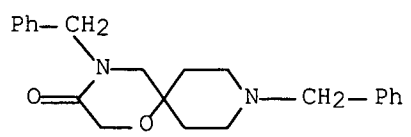
R₆、R_{6'}、R₇ 及 R_{7'} 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈ 及 R_{8'} 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

R₉ 係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

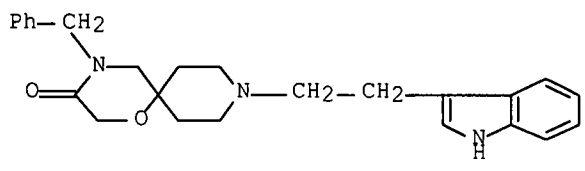
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0079】 在一個具體實例中，排除以下化合物中之一或多者：

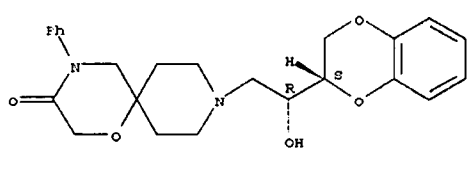


及/或

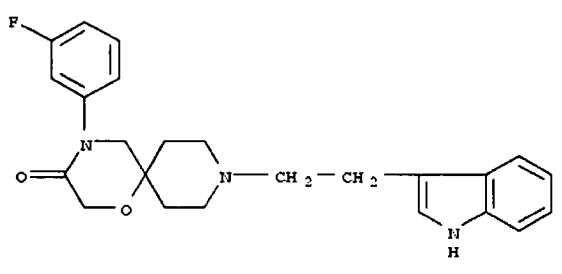
及/或



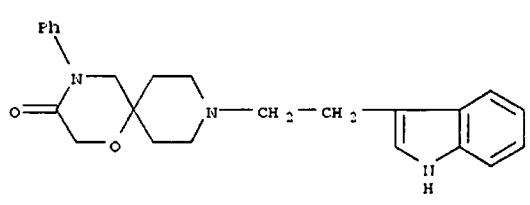
及/或



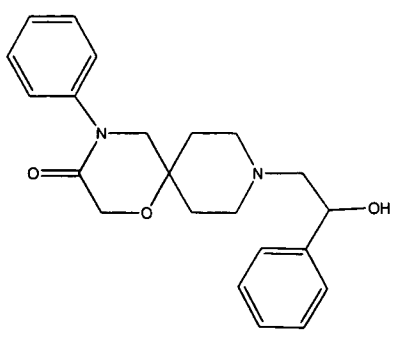
及/或



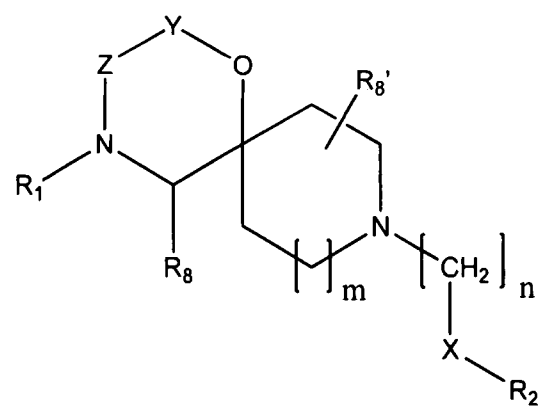
及/或



及/或

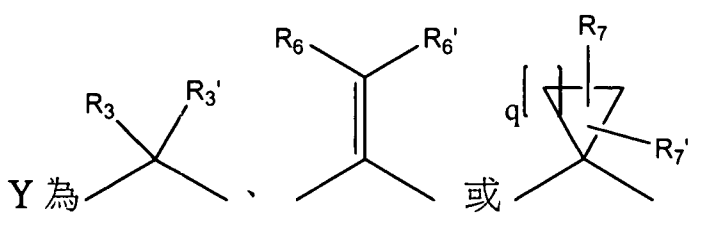


【0080】 在本發明化合物之一較佳具體實例（具體實例 DA）中，化合物為根據式 I 之化合物：



(I)

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2；

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

其中 R₁ 或 R_{1'}中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代：-R₅、-OR₅、鹵素、-CN、-NO₂、-NR₅R_{5'''}、-C(O)OR₅、NR₅C(O)R₅、-C(O)NR₅R₅、-NR₅S(O)₂R₅、=O、-OCH₂CH₂OH、

$-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5''$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ；

X 為一鍵、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_4\text{R}_4')$ ；

R_2 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代單環雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

其中 R_2 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則亦在烷基芳基或烷基雜環基中經選自以下之取代基取代： $-\text{R}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5'$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5''$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5''$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ；

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基環烷基及經取代或未經取代烷基雜環基，

其中如 R_3 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-\text{OR}_5$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ；

R_4 為 H、 $-\text{OR}_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{NR}_5\text{COR}_5'$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下

之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅；

R_{4'}為 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₅、R_{5'}及 R_{5''}獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_{5''}為 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基或-Boc；

R₆、R_{6'}、R₇及 R_{7'}獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈及 R_{8'}獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₉係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

且其中

如 R₁、R_{1'}、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₆、R_{6'}、R₇、R_{7'}、R₈、R_{8'}及 R₉中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅、-S(O)₂R₅、C(O)OR₅或 C(O)NR₅R_{5'}；

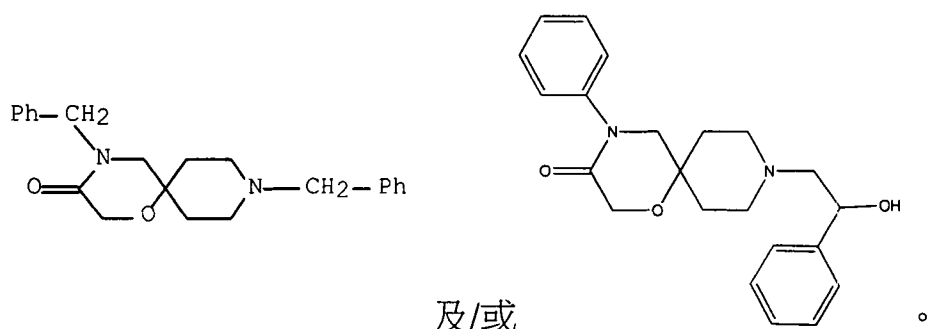
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0081】 在此具體實例 DA 中，以下限制條件可適用：

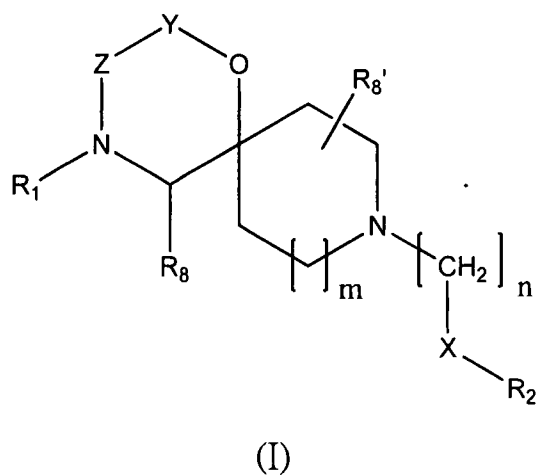
「當 W 為一鍵時，則 R_{1'}不可為 H、烷基、烯基、炔基或環烷基」。

【0082】 在此具體實例 DA 中，以下限制條件可適用：

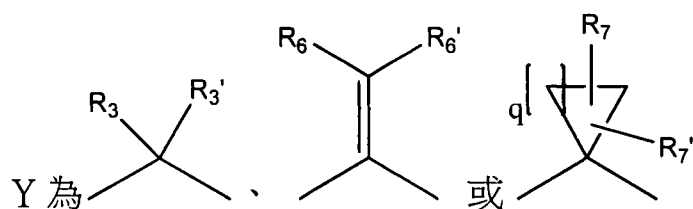
「自通式 I 排除以下化合物：



【0083】 在根據本發明之化合物之另一較佳具體實例(具體實例 DB)中，化合物為根據式 I 之化合物：



其中



Z 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CHR}_9-$ ；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1$ 或 $-(CH_2)_r-R_1$ ；

r 為 0、1 或 2；

W 為 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 或 $-C(CH_3)_2O-$ ；

R_1 為 H、 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

R_1 為 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基；

其中 R_1 、 R_1 或 R_1 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

X 為一鍵、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

其中 R_2 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基，

其中如 R_3 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_4' 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5' 及 R_5'' 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5''' 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 $-Boc$ ；

R_6 、 R_6' 、 R_7 及 R_7' 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8' 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R₉係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

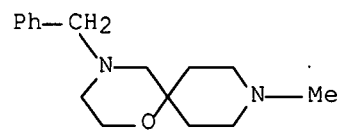
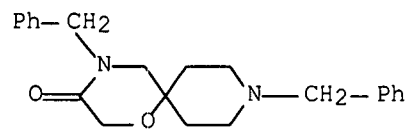
且其中

如 R₁、R_{1'}、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₆、R_{6'}、R₇、R_{7'}、R₈、R_{8'}及 R₉中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅、-S(O)₂R₅、C(O)OR₅或 C(O)NR₅R_{5'}；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

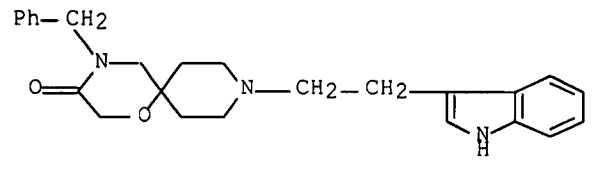
【0084】 在此具體實例 DB 中，以下限制條件可適用：

「自通式 I 排除以下化合物：

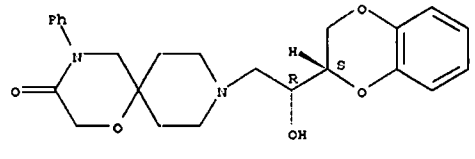


及/或

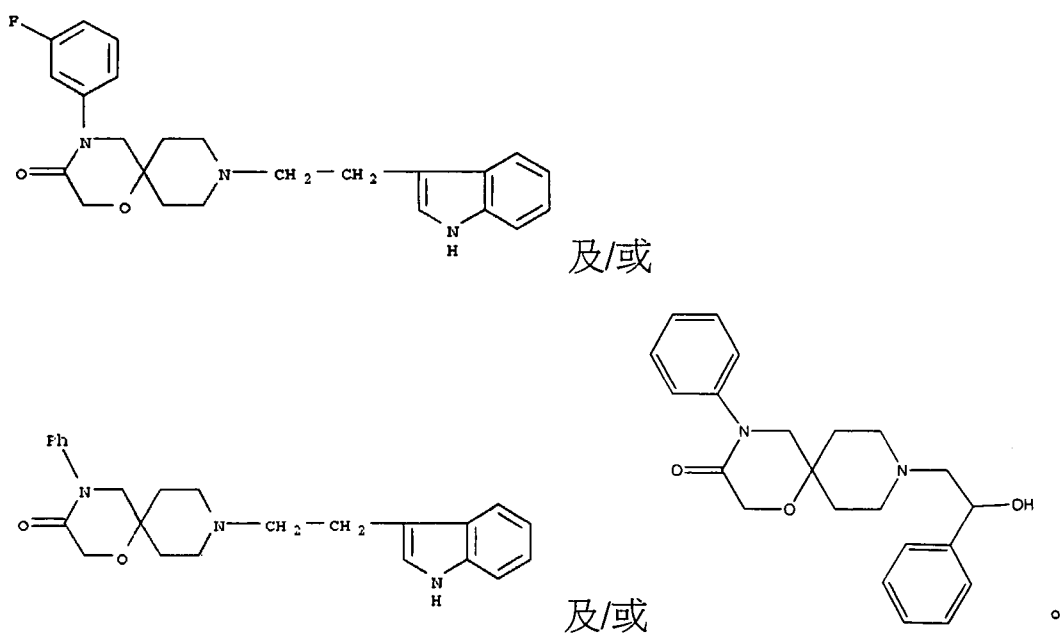
及/或



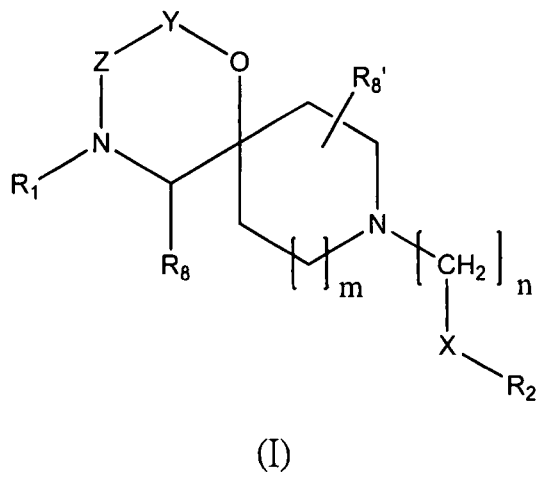
及/或



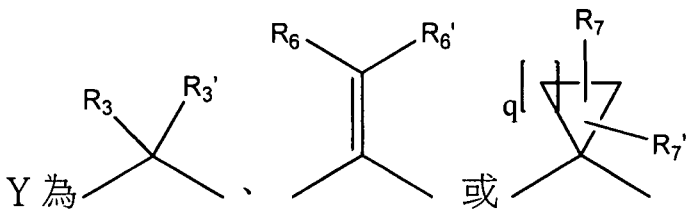
及/或



【0085】 在根據本發明之化合物之另一較佳具體實例(具體實例 DC)中，化合物為根據式 I 之化合物：



其中



Z 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CHR_9-$ ；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 -(CH₂)_r-W-R_{1'} 或 -(CH₂)_r-R_{1''}；

r 為 0、1 或 2；

W 為 -CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'} 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

R_{1''} 為 -CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基；

其中 R₁、R_{1'}或 R_{1''}中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代：-R₅、-OR₅、鹵素、-CN、-NO₂、-NR₅R_{5''}、-C(O)OR₅、NR₅C(O)R₅、-C(O)NR₅R₅、-NR₅S(O)₂R₅、=O、-OCH₂CH₂OH、-NR₅C(O)NR₅R_{5''}、-S(O)₂NR₅R₅、-NR₅S(O)₂NR₅R_{5''}、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅或-S(O)₂R₅；

X 為一鍵、-C(O)O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R_{4'})-；

R₂ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代單環雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

其中 R₂中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代：-R₅、-OR₅、鹵素、-CN、-NO₂、-NR₅R_{5''}、-C(O)OR₅、-NR₅C(O)R₅、-C(O)NR₅R₅、-NR₅S(O)₂R₅、=O、-OCH₂CH₂OH、-NR₅C(O)NR₅R_{5''}、S(O)₂NR₅R₅、-NR₅S(O)₂NR₅R_{5''}、鹵烷基、-鹵烷氧基、-SR₅、

-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅

R₃ 及 R₃'獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基雜環基；

其中如 R₃中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅；

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、-COOR₅、-CONR₅R₅'、-NR₅COR₅'、-NR₅R₅^m或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

其中如 R₄中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅；

R₄為 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₅、R₅'及 R₅^m獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R₅^m為 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基或-Boc；

R₆、R₆'、R₇及 R₇'獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈及 R₈'獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取



代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

R₉ 係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

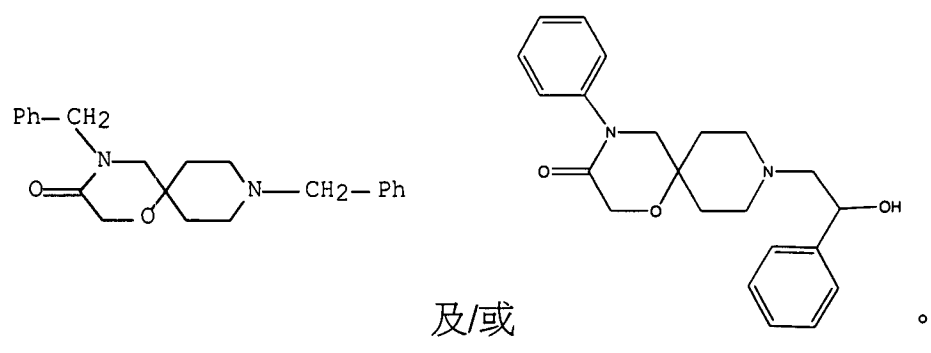
且其中

如 R₁、R_{1'}、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₆、R_{6'}、R₇、R_{7'}、R₈、R_{8'} 及 R₉ 中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅、-S(O)₂R₅、C(O)OR₅ 或 C(O)NR₅R_{5'}；

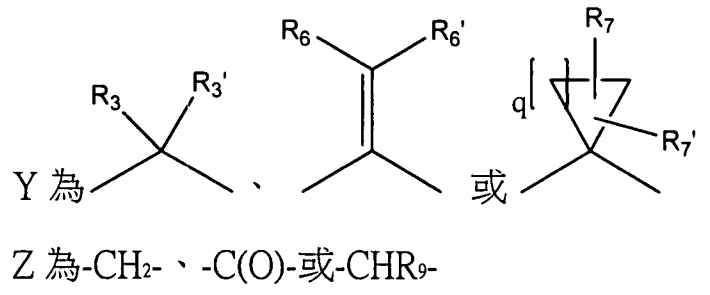
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0086】 在此具體實例 DC 中，以下限制條件可適用：

「自通式 I 排除以下化合物：



【0087】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，其中



m 為 0 或 1

n 為 1、2 或 3

q 為 1、2、3、4、5 或 6

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R_{1'}不可為 H、烷基、烯基、炔基或環烷基；

X 為一鍵；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₃及 R₃獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、經取代或未經取代環烷基及-CH₂R₄；

R₄為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、-COOR₅、-CONR₅R₅'、-NR₅COR₅'、-NR₅R₅'或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R₅、R₅'及 R₅'獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；



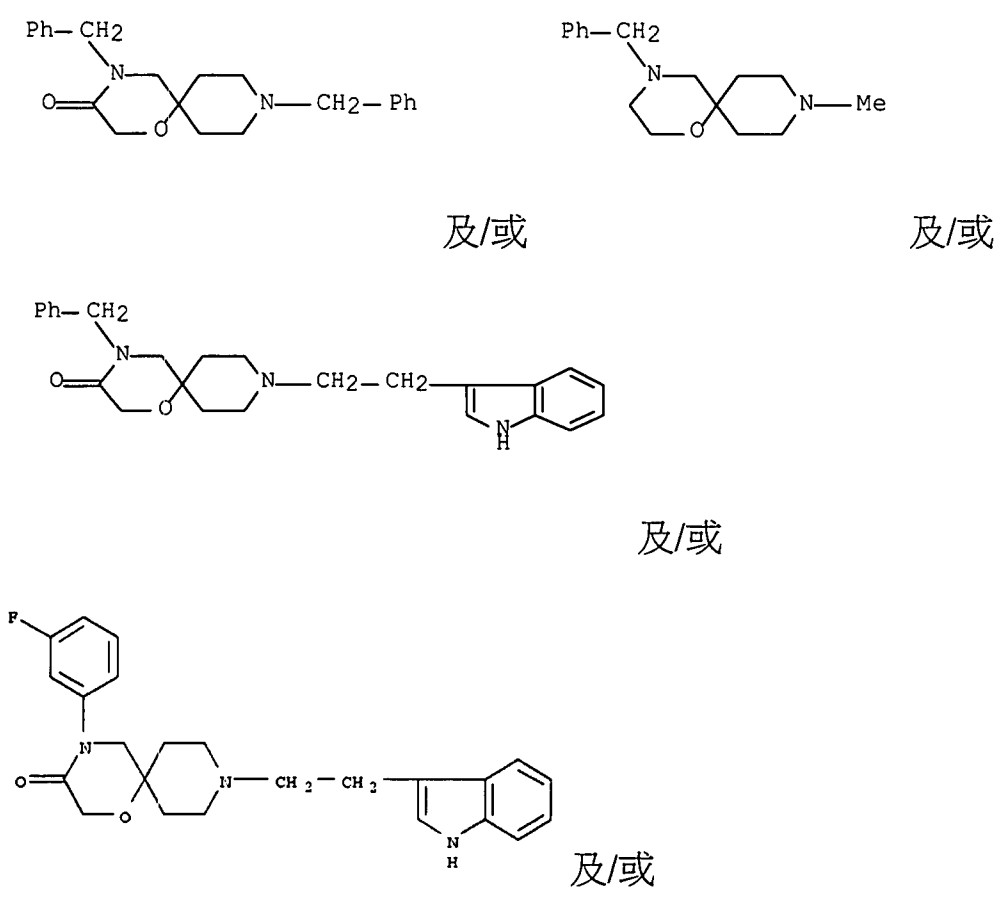
R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc
 R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

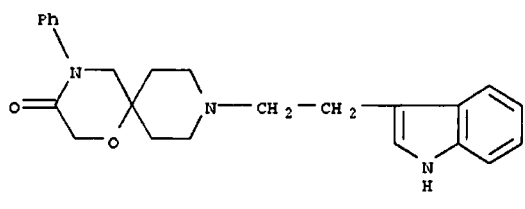
R_8 及 R_8 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

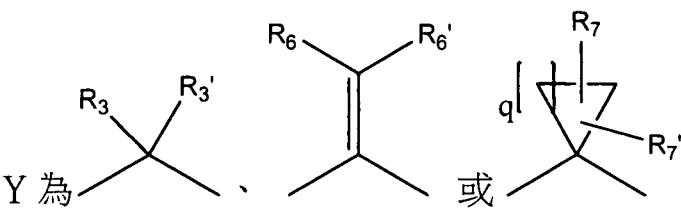
【0088】 在一個具體實例中，排除以下化合物：





【0089】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R_{1'}不可為 H、烷基、烯基、炔基或環烷基；

X 為-C(R₄R_{4'})-；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-CH_2R_4$ ；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

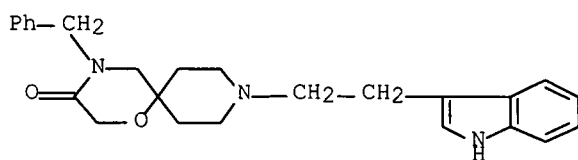
R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

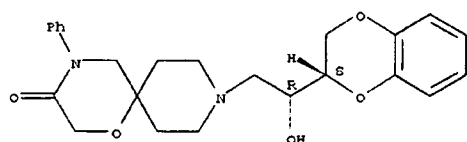
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之

任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

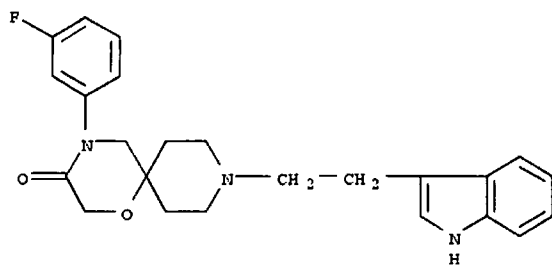
【0090】 在一個具體實例中，排除以下化合物：



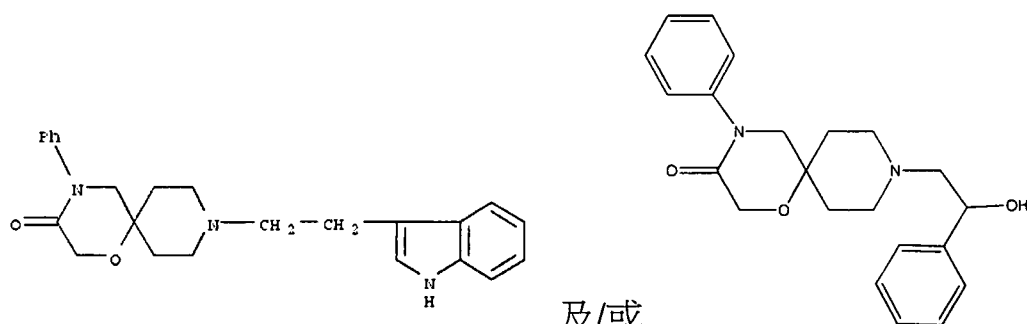
及/或



及/或



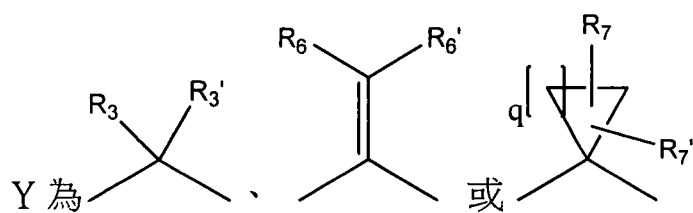
及/或



及/或

【0091】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一具體實例中為一種化合物，

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1'$ ；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 或 $-C(CH_3)_2O-$ ；

R_1' 為 H、 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R_1' 不可為 H、烷基、烯基、炔基或環烷基；

X 為 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-CH_2R_4$ ；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_4' 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

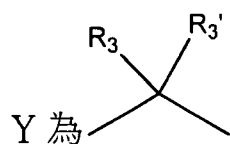
R_8 及 R_8 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0092】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未

經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1$ ；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 或 $-C(CH_3)_2O-$ ；

R_1 為 H、 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

X 為一鍵、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-CH_2R_4$ ；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

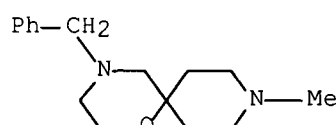
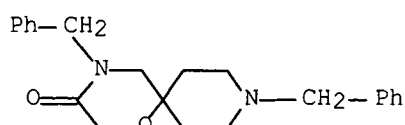
R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

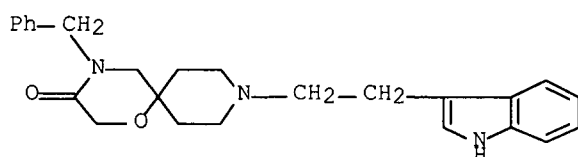
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0093】 在一個具體實例中，排除以下化合物：

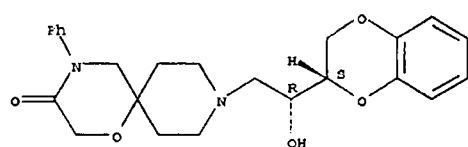


及/或

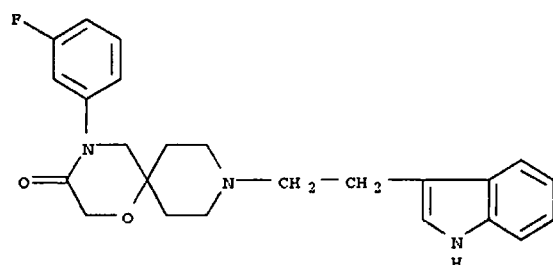
及/或



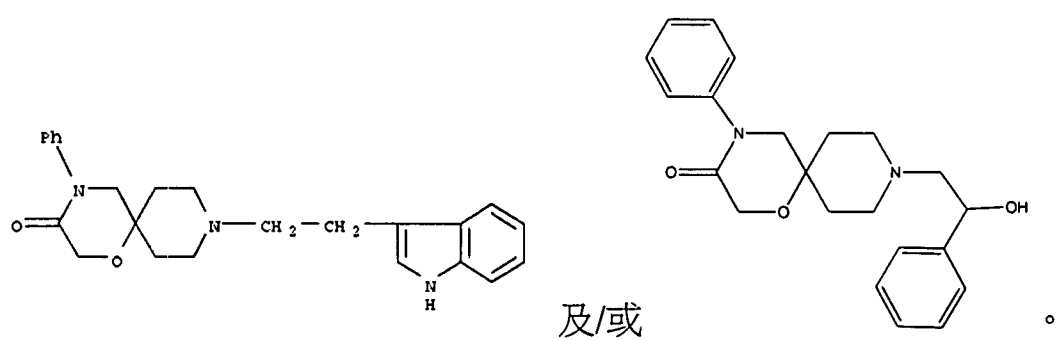
及/或



及/或

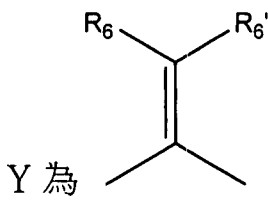


及/或



【0094】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

X 為一鍵、-C(O)-O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R_{4'})-；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯

基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_4' 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5' 及 R_5'' 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5''' 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

R_6 、 R_6' 、 R_7 及 R_7' 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

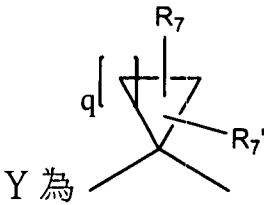
R_8 及 R_8' 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0095】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種化合物，

其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

X 為一鍵、-C(O)-O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R_{4'})-；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR_{5'}、-NR₅R_{5''}或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

R_{4'}為 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₃、R₅及 R_{5'}獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_{5''}為 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基或-Boc

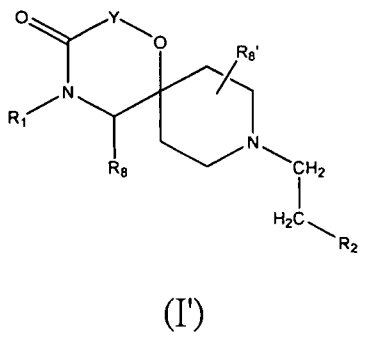
R₇及 R_{7'}獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈及 R_{8'}獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

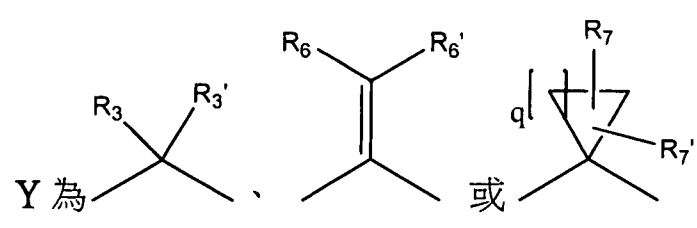
R₉係選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0096】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種式 I'化合物，



其中



q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₃及 R_{3'}獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、經取代或未經取代環烷基及-CH₂R₄；

R₅、R_{5'}及 R_{5''}獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_{5''}為 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基或-Boc

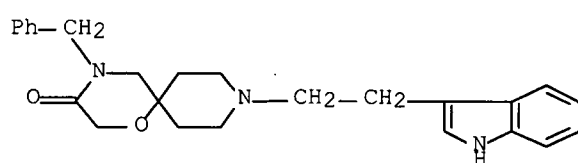
R₆、R_{6'}、R₇及 R_{7'}獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R₈及 R_{8'}獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取

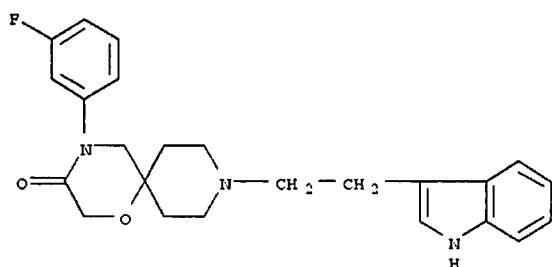
代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

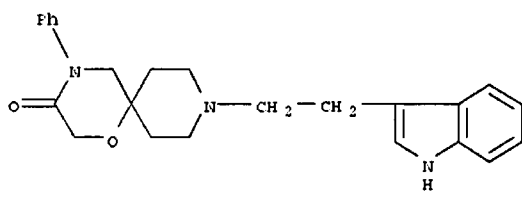
【0097】 在式 I' 之以上具體實例之一個具體實例中，排除以下化合物：



及/或

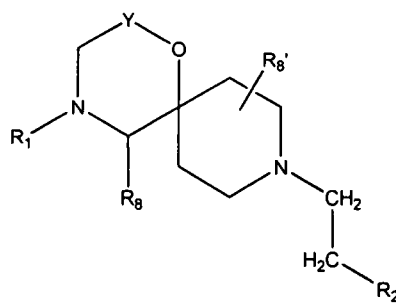


及/或



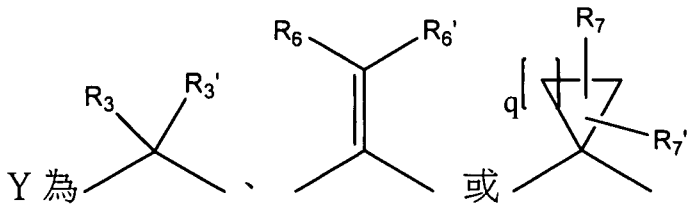
。

【0098】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種式 I'' 化合物



(I'')

其中



q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'}為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；

R₃及 R_{3'}獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、經取代或未經取代環烷基及-CH₂R₄；

R₅、R_{5'}及 R_{5''}獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

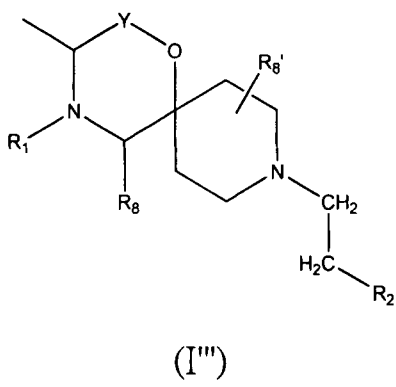
R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

R_6 、 R_6' 、 R_7 及 R_7' 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

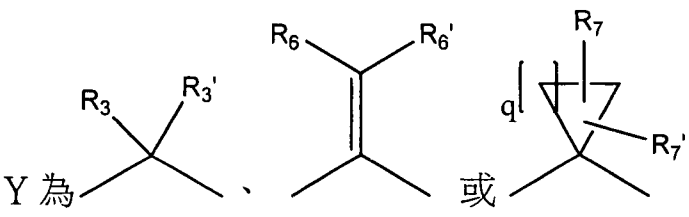
R_8 及 R_8' 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0099】 在通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中為一種式 I''' 化合物，



其中



q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_i-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ ；

R_1 為 H 、 $-\text{CN}$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

R_2 為 H 、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-\text{CH}_2\text{R}_4$ ；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H 、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

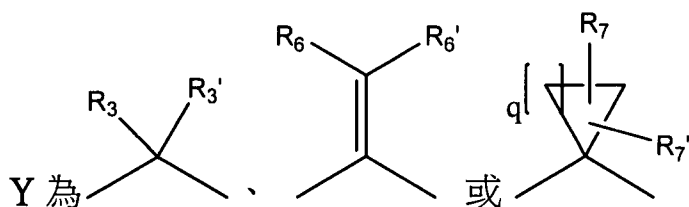
$\text{R}_{5''}$ 為 H 、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 $-\text{Boc}$

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H 、鹵素、 $-\text{OR}_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8 獨立地選自 H 、 $-\text{OR}_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

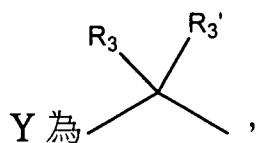
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0100】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中



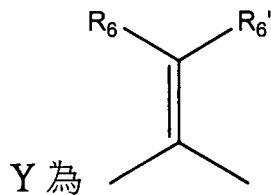
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0101】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中



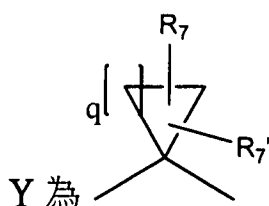
視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0102】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中



視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0103】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中



視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0104】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R₁；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0105】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0106】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R₁ 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經

取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0107】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

X 為一鍵、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0108】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0109】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基及 $-CH_2R_4$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0110】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基，

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0111】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0112】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0113】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0114】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_5 、 R_5' 及 R_5'' 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0115】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳

具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 -Boc；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0116】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0117】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0118】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R_9 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0119】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

Z 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CHR_9-$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0120】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

m 為 0 或 1；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0121】 在根據通式 I 之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

n 為 1、2 或 3；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之

任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0122】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0123】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

r 為 0、1 或 2；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0124】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，該化合物為如下化合物，其中

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R₁；

其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩

個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吲哚啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、吡嗪、吲唑、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、咪唑，

及/或

烷基為 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳為甲基，

及/或

R₁ 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R₅；其中

其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、



嘧啶、嘧啶、嘧啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫嘧啶、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噻唑、吡啶、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、苯并噻唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、吡啶及噻唑啉，雜環更佳為嗎啉或四氫嘧啶，

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代單環雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、噻二唑、四唑、吡啶、嘧啶、嘧啶、嘧啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫嘧啶、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噻唑、吡啶、

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啶、嘧啶、苯并
二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩，雜環更佳為吡啶、嘧
啶、噻吩、嗎啉、四氫嘧啶、吡啶、噻吩、吡啶、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]
吡啶、苯并噁唑、側氧基吡咯啶、嘧啶，

及/或

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-
甲基丙基，C₁₋₆烷基更佳為甲基、異丙基；

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；
更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；環烷基較佳為
環丙基；

及/或

R₃及 R₃獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代
C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、經取代或未經取代環烷基及-CH₂R₄；
其中

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-



• 甲基丙基，C₁₋₆ 烷基較佳為甲基、異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

R₄（就式 I 而言）為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R₅、-NR₅COR₅、-NR₅R₅ 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

其中

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基較佳為甲基，

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；
更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，較佳為四氫哌喃；

及/或

R₄（就式 I 而言）為 H 或經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆炔基；其中

其中

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆烷基較佳為甲基，

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；



•
•

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

R₅、R_{5'}及 R_{5''}獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

其中

烷基為 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳為甲基或乙基；

及/或

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基、乙基或異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；較佳為苯基

及/或

R_{5'''}為 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基或 -Boc，其中

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基；

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

R₆、R₆、R₇及 R₇獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；其中

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆烷基更佳為甲基或乙基，

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或



多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、四氫呋喃、嗎啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩，雜環更佳為四氫呋喃，及/或

R₈及 R₈獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基，

其中
C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，
及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
及/或

R₉ 為 H 或經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基)；其中
其中

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-
甲基丙基，C₁₋₆烷基較佳為甲基，

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

Z（就式 I 而言）為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

及/或

m 為 0 或 1，m 較佳為 1；

及/或

n 為 1、2 或 3，n 較佳為 2；

及/或

q 為 1、2、3、4、5 或 6，q 較佳為 1；

及/或

r 為 0、1 或 2；

及/或

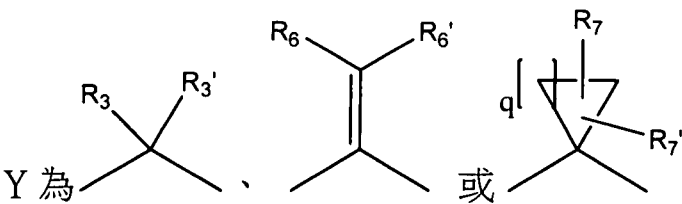
W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

及/或

X（就式 I 而言）為一鍵、-C(O)O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R₄)-；

X 較佳為一鍵或-C(R₄R₄)-；

及/或



視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

在根據通式 I、I'、I''或 I'''之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_1 中，
芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；
及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、四氫呋喃、嗎啉、吡啶啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、吡嗪、吡唑、吡咯、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫呋喃、吡唑、咪唑，

及/或

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳為甲基，

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_1 中，

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吲哚啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為嗎啉或四氫哌喃，

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

在根據通式 I、I'、I''或 I'''之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R₂中，

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、哌啶、噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、噻吩、吡啶、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啶、苯并噁唑、側氧基吡咯啶、嘧啶，

及/或

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆烷基更佳為甲基、異丙基；

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；環烷基較佳為環丙基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0125】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R₃或 R₃'中，

烷基為 C₁₋₆烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基較佳為甲基或乙基；

及/或

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-

甲基丙基， C_{1-6} 烷基較佳為甲基、乙基、異丙基；

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之

任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0126】 在根據通式 I 之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_4 中，

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基較佳為甲基，

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡唑、苯并噻唑、苯并二唑、

噻唑、苯并噻唑、四氫呋喃、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噻唑、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、苯并噻唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩，較佳為四氫呋喃；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0127】 在根據通式 I 之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_4 中，

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基較佳為甲基，

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0128】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_5 、 R_5' 或 R_5'' 中，

烷基為 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳為甲基或乙基；

及/或

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基、乙基或異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；較佳為苯基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0129】 在根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_{5'''} 中，

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0130】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R₆、R₆、R₇或 R₇中，

C₁₋₆烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆烷基更佳為甲基或乙基，

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩

個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、**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、嗎啉、吡啶啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻唑啉，雜環更佳為四氫哌喃，

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

【0131】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之本發明之另一較佳具體實例中，化合物為如下化合物，其中

在如以上具體實例中之任一者中所定義之 R_8 或 R_8 中，

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物。

R₁ 為經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代苯甲基或經取代或未經取代吡啶。

【0136】 在一較佳具體實例中，

R₁較佳為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基或 R₅。

【0137】 在另一較佳具體實例中，

R₁為 H、-CN、經取代或未經取代嗎啉、經取代或未經取代四氫吡喃或未經取代甲基。

【0138】 在一較佳具體實例中，

R₂ 為經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶、經取代或未經取代噻唑、經取代或未經取代甲基、經取代或未經取代異丙基、經取代或未經取代 O-異丙基、經取代或未經取代嗎啉、經取代或未經取代哌啶；

【0139】 在一較佳具體實例中，

R₂ 為經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶、經取代或未經取代噻唑、未經取代甲基、未經取代異丙基、未經取代 O-異丙基、經取代或未經取代嗎啉、經取代或未經取代哌啶；

【0140】 在另一較佳具體實例中，

R₂ 為經取代或未經取代苯基或經取代或未經取代吡啶。

【0141】 在一較佳具體實例中，

R₃ 較佳為 H、經取代或未經取代甲基、經取代或未經取代乙基、經取代或未經取代異丙基、經取代或未經取代甲氧基甲基、乙酸甲酯、乙醇、-CH₂COOH、N,N-二甲基乙醯胺、苯甲氧基甲基、-CH₂OH、經取代或未經取代甲基四氫吡喃、4-甲氧基丙基或羥丙基。

【0142】 在一較佳具體實例中，

R_3 較佳為 H、未經取代甲基、未經取代乙基、未經取代異丙基、未經取代甲氧基甲基、乙酸甲酯、乙醇、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、N,N-二甲基乙醯胺、苯甲氧基甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、經取代或未經取代甲基四氫吡喃、4-甲氧基丙基或經丙基。

【0143】 在另一較佳具體實例中，

R_3 較佳為 H 或經取代或未經取代甲基，較佳未經取代甲基。

【0144】 在尤其較佳具體實例中，

R_3 為 H 或甲基，而 R_3 為 H 經取代或未經取代甲基，較佳未經取代甲基。

【0145】 在另一尤其較佳具體實例中，

R_3 為經取代或未經取代甲基而 R_3 為氫，較佳 R_3 為未經取代甲基而 R_3 為氫。

【0146】 在最佳具體實例中，

R_3 及 R_3 均為氫。

【0147】 在一較佳具體實例中，

R_4 為羥基、經取代或未經取代甲基、經取代或未經取代四氫吡喃。 R_4 較佳為羥基或未經取代甲基。

【0148】 在另一較佳具體實例中，

R_4 為氫或經取代或未經取代甲基，較佳氫或未經取代甲基。

【0149】 在尤其較佳具體實例中，

R_4 為氫；

【0150】 在另一尤其較佳具體實例中，

R₄ 為羥基，而 R₄' 為氫；

【0151】 在最佳具體實例中，

R₄ 及 R₄' 均為氫。

【0152】 在一較佳具體實例中，

R₅ 為 H、未經取代甲基、未經取代乙基、未經取代異丙基或未經取代苯基。

【0153】 在另一較佳具體實例中，

R₅ 為 H 或未經取代甲基。

【0154】 在一較佳具體實例中，

R₆、R₆'、R₇ 及 R₇' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基或未經取代雜環基。

【0155】 在另一較佳具體實例中，

R₆ 為 H、經取代或未經取代甲基、經取代或未經取代乙基或未經取代四氫吡喃，而 R₆' 為氫或經取代或未經取代甲基。

【0156】 在尤其較佳具體實例中，

R₆ 及 R₆' 均為氫。

【0157】 在另一尤其較佳具體實例中，

R₆ 及 R₆' 均為經取代或未經取代甲基。

【0158】 在另一尤其較佳具體實例中，

R₆ 為經取代或未經取代乙基且 R₆' 為氫。

【0159】 在一較佳具體實例中，

R₇ 及 R₇' 均為氫。

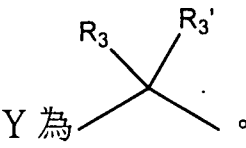
【0160】 在一較佳具體實例中，

R₈ 及 R₈較佳均為氫。

【0161】 在另一較佳具體實例中，

R₉ 為經取代或未經取代甲基。

【0162】 在一較佳具體實例中，



【0163】 在另一較佳具體實例中，

m 為 1。

【0164】 在特定具體實例中，

n 為 2。

【0165】 在一較佳具體實例中，

q 為 1。

【0166】 在另一較佳具體實例中，

X 為一鍵。

【0167】 在特定具體實例中，

X 為-C(R₄R₄)-。

【0168】 在特定具體實例中，

鹵素為氟、氯、碘或溴。

【0169】 在特定具體實例中，

鹵素為氟或氯。

【0170】 在特定具體實例中，

Z 為-CH₂-。

【0171】 在特定具體實例中，

Z 為-CHR₉-。

【0172】 在特定具體實例中，

Z 為-CH(CH₃)-。

【0173】 在特定具體實例中，

Z 為-C(O)-。

【0174】 在一較佳其他具體實例中，通式 I 之化合物選自：

實施例	化學名稱
1	4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
2	9-苯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
3	9-苯甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
4	4-(2-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
5	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
6	9-苯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
7	2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
8	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
9	2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10a	(R)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10b	(S)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
11	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12a	(S)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12b	(R)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
13	2-乙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
14	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸甲酯
15	4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
16	9-苯甲基-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
17	2-異丙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
18	2,2-二甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
19	2-(苯甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
20	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
21	2-亞甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
22	4-(2-氟苯基)-2-亞甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
23	2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

24	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
25	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(3-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
26	2-甲基-4-苯基-9-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
27	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
28	2-甲基-4-苯基-9-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
29	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
30	9-(2-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
31	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
32	9-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
33	2-甲基-4-苯基-9-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
34	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
35	9-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
36	6-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)菸鹼甲腈
37	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
38	9-(2-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
39	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
40	2-甲基-4-苯基-9-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
41	2-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)異菸鹼甲腈
42	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
43	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
44	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
45	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
46	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
47	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

48	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
49	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
50	9-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
51	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
52	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
53	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
54	9-(3-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
55	9-(4-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
56	9-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
57	9-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
58	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
59	2-甲基-4-苯基-9-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
60	2-甲基-4-苯基-9-(3-苯丙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
61	2-甲基-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
62	9-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
63	9-(2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
64	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸甲酯
65	2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
66	2-甲基-9-(4-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
67	2-甲基-9-(3-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
68	2-甲基-9-(2-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
69	9-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
70	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸甲酯
71	2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基乙醯胺
72	2-甲基-9-(2-苯氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
73	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
74	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
75	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
76	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
77	9-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
78	2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
79	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

80	(Z)-4-(2-氟苯基)-9-苄乙基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
81	4-(2-氟苯基)-9-異戊基-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
82	9-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
83	4-(2-氟苯基)-9-(3-甲氧基苄乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
84	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
85	4-(2-氟苯基)-9-苄乙基-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
86	9-苄乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
87	4-苄甲基-9-(2-甲氧基苄乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
88	2-甲基-9-苄乙基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
89	4-(2-氟苯基)-9-(2-(6-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
90	12-苄基-8-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
91	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
92	8-(3-硝基苄乙基)-12-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
93	<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
94	9-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
95	2-甲基-4-苄基-9-(2-(噻唑-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
96	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
97	8-(2-側氧基-2-苄乙基)-12-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
98	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
99	9-(2-側氧基-2-苄乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
100	<i>N</i> -甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苄基丙醯胺
101	2-甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
102	9-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
103	9-(3-硝基苄乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
104	4-((6-胺基吡啶-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
105	4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
106	(4-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
107	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
108	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
109	12-(4-甲氧苄甲基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽

110	2-甲基-9-(2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
111	9-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
112	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
113	9-(2-(6-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
114	9-(2-(5-氟吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
115	9-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
116	(1-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯
117	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-異丙基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
118	(4-(2-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
119	8-(3-硝基苯乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
120	(4-(2-(13-側氧基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
121	(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
122	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
123	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-2-氟吡啶
124	2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
125	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
126	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
127a	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
127b	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
128	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
129	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
130	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
131	2-甲基-4-苯基-9-(2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
132	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
133	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



134	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
135	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
136	9-(2-氟苯乙基)-4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
137	4-(2-氟苯基)-2-异丙基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
138	4-苯甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷
139	4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亚基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
140	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-侧氧基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
141	4-(2-氟苯基)-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(丙-2-亚基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
142	(Z)-4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亚丙基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
143	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-侧氧基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸乙酯
144	3-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙脒胺
145	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
146	2-甲基-9-(2-(2-侧氧基吡咯啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
147	9-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
148	8-(2-氟苯乙基)-12-(4-甲氧苯甲基)-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
149	2-苯乙基-9-苯基-6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-8-酮
150	9-(2-羟基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151a	(R)-9-((R)-2-羟基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151b	(R)-9-((S)-2-羟基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151c	(S)-9-((S)-2-羟基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151d	(S)-9-((R)-2-羟基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
152	4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
153	4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
154	4-(2-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
155	4-(3-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
156	2-甲基-4,9-二苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
157	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
158	4-(4-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

159	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-3-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
160	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
161	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-5-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
162	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
163	2-甲基-9-苯乙基-4-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
164	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
165	9-苯乙基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
166	4-(3-甲氧苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
167	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
168	4-((1-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
169	9-苯乙基-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
170	2-甲基-4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
171	2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
172	2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
173	4-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
174	2-甲基-9-苯乙基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
175	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
176	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
177	9-苯乙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
178	9-苯乙基-4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
179	4-(3-硝基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
180	12-(3-甲氧基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
181	3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙腈
182	N,N-二甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
183	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
184	12-(2-甲氧基乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
185	12-(2-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
186	3-(13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基)丙酸甲酯
187	8-苯乙基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
188	9-苯基-4-(4-氟苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
189	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
190	4-(4-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
191	4-(3-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



192	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
193	4-(2-氯苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
194	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
195	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
196	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
197	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸乙酯
198	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲腈
199	2-甲基-4-(3-硝基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
200	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
201	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
202	4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
203	4-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
204	4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
205	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
206	4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
207	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
208	4-(3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
209	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
210	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
211	4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
212	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
213	4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
214	2-甲基-9-苯乙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
215	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
216	4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
217	2-甲基-9-苯乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
218	2-甲基-9-苯乙基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
219	8-(2-氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
220	8-(2-氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
221	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

222a	(R)-9-(2-氟苄基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
222b	(S)-9-(2-氟苄基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
223	8-(2-氟苄基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
224	12-(2-氟苄基)-8-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
225	8-苄基-12-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
226	9-(3-胺基苄基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
227	4-(3-胺基苄基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
228	9-(4-胺基苄基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
229	9-(2-胺基苄基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
230	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苄基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
231	8-(3-胺基苄基)-12-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
232	9-(2-(3-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苄基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
233	4-(3-胺基苄基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
234	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
235	9-(3-胺基苄基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
236	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
237	9-(2-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
238	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-4-(2-氟苄基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
239	8-(3-胺基苄基)-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
240	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
241	N-(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苄基)乙醯胺
242	N-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苄基)乙基)乙醯胺
243	N-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苄基)乙醯胺
244a	(S)-N-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苄基)乙醯胺
244b	(R)-N-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苄基)乙醯胺
245	N-(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苄基)乙醯胺



246	<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)乙醯胺
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)異丁醯胺
248	1,1-二甲基-3-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
249	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)乙醯胺
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-4-基)乙醯胺
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
256	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
259	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)甲磺醯胺
260	<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)甲磺醯胺
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)丙-2-磺醯胺
262	1-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
263	{3-[2-(13-側氧基-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基]苯基)脲
264	1-(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)脲
265	<i>N</i> -[3-(2-{2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}乙基)苯基)胺基磺醯胺
266	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
267	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸
268	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸

269	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸
270	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸
271	<i>N,N</i> -二甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲醯胺
272	<i>N,N</i> -二甲基-2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醯胺
273	<i>N,N</i> -二甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
274	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
275	<i>N</i> -甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
276	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
277	8-(2-羥基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
278	9-(2-羥基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
279	12-(3-羥基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
280	9-(2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
281	4-(2-氟苯基)-9-(2-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
282	4-(2-氟苯基)-9-(3-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
283	2-(羥甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
284	4-((1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
285	9-苯甲基-4-(2-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
286	4-(2-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
287	9-苯甲基-4-(3-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
288	4-(3-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
289	9-(2-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
290	9-(4-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
291	9-(3-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
292	4-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
293	4-(4-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
294	4-(3-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
295	9-(2-羥基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
296	4-(2-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
297	4-(2-氟苯基)-9-(2-羥基苯乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
298	4-(2-氟苯基)-9-(3-羥基苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
299	2-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
300	9-(2-羥基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
301	4-(2-氟苯基)-2-(羥甲基)-9-(2-羥基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
302	4-(2-氟苯基)-2-(3-羥基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



303	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
304	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
305	9-(2-(5-胺基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
306	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
307	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
308	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
309	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
310	12-(2-羥基乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
311	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
312	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
313	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
314	4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
315	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基乙醯胺
316	3-(9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
317	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
318	3-(9-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
319	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
320	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
321	2-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
322	3-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
323	2-(9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醇
324	4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
325	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
326	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
327	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
328	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
329	2-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
330	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
331	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
332	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
333	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
334	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
335	4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷

336	9-苄乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
337	4,9-二苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
338	3-(2-(4-苄甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-苄甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
340	3-甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0175】 在另一較佳的其他具體實例中，通式 I 之化合物選自：

實施例	化學名稱
1	4-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
2	9-苄甲基-4-(2-甲氧基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
3	9-苄甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
4	4-(2-甲氧基苄基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
5	9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
6	9-苄甲基-4-(3-甲氧基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
7	2-苄甲基-9-苄基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
8	4-(3-甲氧基苄基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
9	2-甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10a	(<i>R</i>)-2-甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10b	(<i>S</i>)-2-甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
11	2-(甲氧基甲基)-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12a	(<i>S</i>)-2-(甲氧基甲基)-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12b	(<i>R</i>)-2-(甲氧基甲基)-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
13	2-乙基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
14	2-(3-側氧基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸甲酯
15	4-(3-甲氧基苄基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
16	9-苄甲基-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
17	2-異丙基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
18	2,2-二甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
19	2-(苄甲氧基甲基)-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
20	2-甲基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
21	2-亞甲基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
22	4-(2-氟苄基)-2-亞甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
23	2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
24	4-(2-氟苄基)-2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
25	4-(2-氟苄基)-2-甲基-9-(2-(3-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

26	2-甲基-4-苯基-9-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
27	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
28	2-甲基-4-苯基-9-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
29	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
30	9-(2-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
31	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
32	9-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
33	2-甲基-4-苯基-9-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
34	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
35	9-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
36	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)菸鹼甲腈
37	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
38	9-(2-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
39	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
40	2-甲基-4-苯基-9-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
41	2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)異菸鹼甲腈
42	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
43	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
44	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
45	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
46	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
47	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
48	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
49	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

50	9-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
51	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
52	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
53	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
54	9-(3-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
55	9-(4-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
56	9-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
57	9-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
58	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
59	2-甲基-4-苯基-9-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
60	2-甲基-4-苯基-9-(3-苯丙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
61	2-甲基-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
62	9-(2-(1H-吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
63	9-(2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
64	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸甲酯
65	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
66	2-甲基-9-(4-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
67	2-甲基-9-(3-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
68	2-甲基-9-(2-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
69	9-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
70	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸甲酯
71	2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基乙醯胺
72	2-甲基-9-(2-苯氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
73	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
74	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮
75	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
76	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
77	9-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
78	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)-2-側氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
79	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
80	(Z)-4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
81	4-(2-氟苯基)-9-異戊基-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
82	9-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



83	4-(2-氟苯基)-9-(3-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
84	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
85	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
86	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
87	4-苯甲基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
88	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
89	4-(2-氟苯基)-9-(2-(6-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
90	12-苯基-8-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
91	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
92	8-(3-硝基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
93	<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
94	9-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
95	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻唑-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
96	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
97	8-(2-側氧基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
98	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
99	9-(2-側氧基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
100	<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基丙醯胺
101	2-甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
102	9-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
103	9-(3-硝基苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
104	4-((6-胺基吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
105	4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
106	(4-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
107	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
108	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
109	12-(4-甲氧基苯甲基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
110	2-甲基-9-(2-(3-硝基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
111	9-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

112	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
113	9-(2-(6-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
114	9-(2-(5-氟吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
115	9-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
116	(1-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯
117	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-異丙基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
118	(4-(2-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
119	8-(3-硝基苯乙基)-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
120	(4-(2-(13-側氧基-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
121	(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
122	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
123	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-2-氬吡啶
124	2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
125	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
126	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
127a	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
127b	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
128	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
129	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
130	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
131	2-甲基-4-苯基-9-(2-(四氬-2H-哌喃-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
132	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
133	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
134	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
135	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



136	9-(2-氟苄基)-4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
137	4-(2-氟苯基)-2-异丙基-9-(2-甲氧基苄基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
138	4-苯甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷
139	4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亚基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
140	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-侧氧基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
141	4-(2-氟苯基)-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(丙-2-亚基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
142	(Z)-4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亚丙基)-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
143	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-侧氧基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸乙酯
144	3-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙酰胺
145	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
146	2-甲基-9-(2-(2-侧氧基吡咯啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
147	9-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
148	8-(2-氟苄基)-12-(4-甲氧基苄基)-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
149	2-苄基-9-苯基-6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-8-酮
150	9-(2-羟基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151a	(R)-9-((R)-2-羟基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151b	(R)-9-((S)-2-羟基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151c	(S)-9-((S)-2-羟基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
151d	(S)-9-((R)-2-羟基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
152	4-苯甲基-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
153	4-苯甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
154	4-(2-氟苄基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
155	4-(3-氟苄基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
156	2-甲基-4,9-二苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
157	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
158	4-(4-氟苄基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
159	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-3-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
160	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
161	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-5-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
162	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

163	2-甲基-9-苯乙基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
164	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
165	9-苯乙基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
166	4-(3-甲氧苯甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
167	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
168	4-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
169	9-苯乙基-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
170	2-甲基-4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
171	2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
172	2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
173	4-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
174	2-甲基-9-苯乙基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
175	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
176	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
177	9-苯乙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
178	9-苯乙基-4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
179	4-(3-硝基苯甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
180	12-(3-甲氧基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
181	3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙腈
182	N,N-二甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
183	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
184	12-(2-甲氧基乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
185	12-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
186	3-(13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基)丙酸甲酯
187	8-苯乙基-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
188	9-苯甲基-4-(4-氟苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
189	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
190	4-(4-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
191	4-(3-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
192	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
193	4-(2-氯苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
194	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
195	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

196	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
197	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸乙酯
198	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲腈
199	2-甲基-4-(3-硝基苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
200	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
201	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
202	4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
203	4-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
204	4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
205	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
206	4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
207	2-甲基-9-苄乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
208	4-(3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
209	2-甲基-9-苄乙基-4-(噻唑-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
210	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
211	4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
212	2-甲基-9-苄乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
213	4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
214	2-甲基-9-苄乙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
215	2-甲基-9-苄乙基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
216	4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
217	2-甲基-9-苄乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
218	2-甲基-9-苄乙基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
219	8-(2-氟苄乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
220	8-(2-氟苄乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
221	9-(2-氟苄乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
222a	(R)-9-(2-氟苄乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
222b	(S)-9-(2-氟苄乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽

223	8-(2-氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
224	12-(2-氟苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
225	8-苯乙基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
226	9-(3-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
227	4-(3-胺基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
228	9-(4-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
229	9-(2-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
230	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
231	8-(3-胺基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
232	9-(2-(3-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
233	4-(3-胺基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
234	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
235	9-(3-胺基苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
236	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
237	9-(2-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
238	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
239	8-(3-胺基苯乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
240	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
242	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯基)乙醯胺
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
246	<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)乙醯胺
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)異丁醯胺

248	1,1-二甲基-3-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
249	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)乙醯胺
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-4-基)乙醯胺
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
256	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
259	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)甲磺醯胺
260	<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)甲磺醯胺
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)丙-2-磺醯胺
262	1-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
263	{3-[2-(13-側氧基-12-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)苯基)脲
264	1-(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)脲
265	<i>N</i> -[3-(2-{2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}乙基)苯基]胺基磺醯胺
266	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
267	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸
268	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸
269	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸
270	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸
271	<i>N,N</i> -二甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲醯胺

272	<i>N,N</i> -二甲基-2-(3-側氧基-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醯胺
273	<i>N,N</i> -二甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
274	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
275	<i>N</i> -甲基-3-[13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
276	3-(2-(4-(2-氟苄基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
277	8-(2-羥基-2-苄乙基)-12-苄基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
278	9-(2-羥基-2-苄乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
279	12-(3-羥基丙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
280	9-(2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
281	4-(2-氟苄基)-9-(2-(2-羥乙氧基)苄乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
282	4-(2-氟苄基)-9-(3-(2-羥乙氧基)苄乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
283	2-(羥甲基)-9-苄乙基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
284	4-((1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
285	9-苄甲基-4-(2-羥基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
286	4-(2-羥基苄基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
287	9-苄甲基-4-(3-羥基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
288	4-(3-羥基苄基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
289	9-(2-羥基苄乙基)-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
290	9-(4-羥基苄乙基)-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
291	9-(3-羥基苄乙基)-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
292	4-(2-(4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
293	4-(4-羥基苄基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
294	4-(3-羥基苄基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
295	9-(2-羥基苄乙基)-2-甲基-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
296	4-(2-羥基苄基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
297	4-(2-氟苄基)-9-(2-羥基苄乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
298	4-(2-氟苄基)-9-(3-羥基苄乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
299	2-(2-(4-苄甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
300	9-(2-羥基苄乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
301	4-(2-氟苄基)-2-(羥甲基)-9-(2-羥基苄乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
302	4-(2-氟苄基)-2-(3-羥基丙基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
303	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苄基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
304	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



305	9-(2-(5-胺基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
306	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
307	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
308	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
309	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
310	12-(2-羥基乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
311	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2 <i>H</i> -呔喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
312	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
313	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
314	4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
315	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基乙醯胺
316	3-(9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
317	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
318	3-(9-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
319	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
320	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
321	2-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
322	3-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
323	2-(9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醇
324	4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
325	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
326	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
327	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
328	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
329	2-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
330	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
331	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
332	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
333	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
334	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
335	4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
336	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
337	4,9-二苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
338	3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺

340	3-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
341	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
342	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
343	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
344	12-苯甲基-8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
345	8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-12-(3-甲基吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
346	3-(12-苯甲基-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
347	3-(12-苯甲基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
348	3-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
349	(R)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
350	(S)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0176】 在根據通式 I'之根據本發明之化合物之另一極佳具體實例中，化合物選自實施例 1、4、5、8 至 15、17 至 70、73 至 77、79 至 81、83 至 86、88 至 96、98、101 至 121、123、126 至 127b、130 至 137、139 至 143、146 至 149、152 至 187、189 至 268、270 至 276、279 至 284、286、288 至 298 及 300 至 314 及 315；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0177】 在根據通式 I'之根據本發明之化合物之另一極佳具體實例中，化合物選自實施例 1、4、5、8 至 15、17 至 70、73 至 77、79 至 81、83 至 86、88 至 96、98、101 至 121、123、126 至 127b、130 至 137、139 至 143、



- 146 至 149、152 至 187、189 至 268、270 至 276、279 至 284、286、288 至 298、300 至 315、341 至 343、346 及 348；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0178】 在根據通式 I'之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，化合物選自實施例 87、138、299、316、317 及 319 至 339；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0179】 在根據通式 I'之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，化合物選自實施例 87、138、299、316、317、319 至 339、344、345 及 347；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0180】 在根據通式 I''之根據本發明之化合物之另一較佳具體實例中，化合物為實施例 340 之化合物；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0181】 在根據通式 I、I'、I''或 I'''之根據本發明之化合物之一較佳具

體實例中，其中

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_n-W-R_1$ ；

其中 R_1 或 R_1 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0182】 在本發明之另一具體實例中，通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物，

R_1 為 H、 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

其中 R_1 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0183】 在本發明之另一具體實例中，通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物，

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；

其中 R₂ 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-R₅、-OR₅、鹵素、-CN、-NO₂、-NR₅R_{5'}、-C(O)OR₅、NR₅C(O)R₅、-C(O)NR₅R_{5'}、-NR₅S(O)₂R₅、=O、-OCH₂CH₂OH、-NR₅C(O)NR₅R_{5'}、-S(O)₂NR₅R_{5'}、-NR₅S(O)₂NR₅R_{5'}、鹵烷基、-鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0184】 在本發明之另一具體實例中，在根據通式 I、I'、I''及 I'''之化合物中，其中

R₃ 及 R₃ 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、經取代或未經取代環烷基及-CH₂R₄；

其中如 R₃ 中所定義之環烷基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或-S(O)₂R₅；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0185】 在本發明之另一具體實例中，在根據通式 I、I'、I''及 I'''之化合物中，其中

R₃ 及 R₃ 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代

C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基，

其中如 R₃ 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或 -S(O)₂R₅；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0186】 在本發明之另一具體實例中，在根據通式 I 之化合物中，其中

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR_{5'}、-NR₅R_{5'''} 或未經取代雜環基、未經取代芳基、未經取代環烷基；

其中如 R₄ 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代：-OR₅、鹵素、-CN、鹵烷基、鹵烷氧基、-SR₅、-S(O)R₅ 或 -S(O)₂R₅；

【0187】 在本發明之另一具體實例中，在根據通式 I 之化合物中，其中

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR_{5'}、-NR₅R_{5'''} 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

【0188】 在本發明之一具體實例中，在通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物中，如 R_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_4 、 R_4 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_8 及 R_9 中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 或 $C(O)NR_5R_5$ ；視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0189】 在本發明之一具體實例中，在通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物中，鹵素為氟、氯、碘或溴；視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0190】 在本發明之最佳具體實例中，在根據通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物中，鹵素為氟或氯；視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

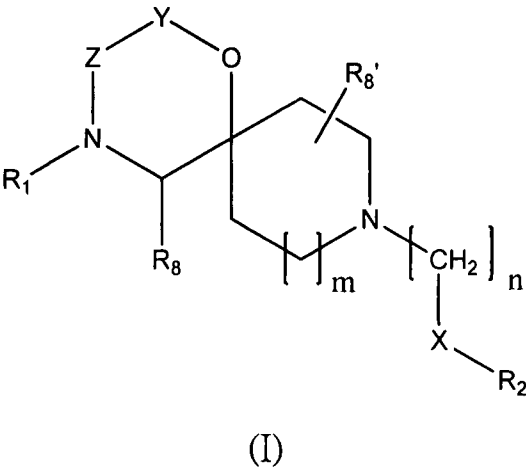
【0191】 在本發明之一具體實例中，在通式 I、I'、I'' 及 I''' 之化合物中，鹵烷基為 $-CF_3$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

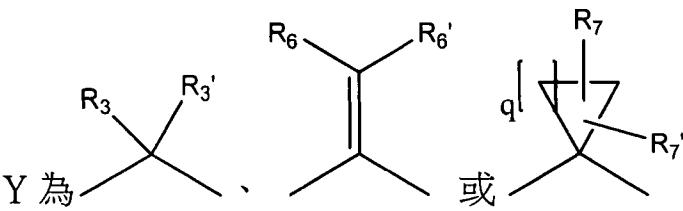
在本發明之另一具體實例中，在通式 I、I'、I''及 I'''之化合物中，
鹵烷氧基為-OCF₃；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

【0192】 在本發明之一具體實例中，在通式 I 之化合物中，



其中



Z 為-CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1'$ ；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 或 $-C(CH_3)_2O-$ ；

R_1' 為 H、 $-CN$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

其中 R_1 或 R_1' 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則（亦在烷基芳基或烷基雜環基中）經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

X 為一鍵、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

其中 R_2 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、

經取代或未經取代烷基雜環基、經取代或未經取代烷基環烷基，

其中如 R_3 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則（亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中）經選自 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ 之取代基取代；

R_4 為 H 、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_4 為 H 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5' 及 R_5'' 獨立地選自 H 、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5''' 為 H 、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 $-Boc$

R_6 、 R_6' 、 R_7 及 R_7' 獨立地選自 H 、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8' 獨立地選自 H 、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

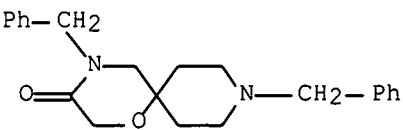
R_9 係選自 H 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

及/或其中

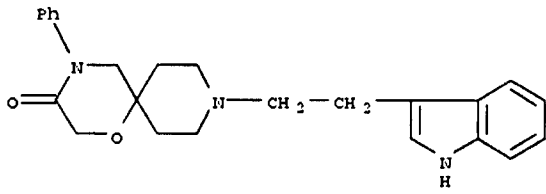
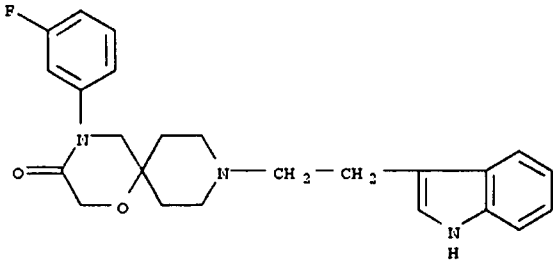
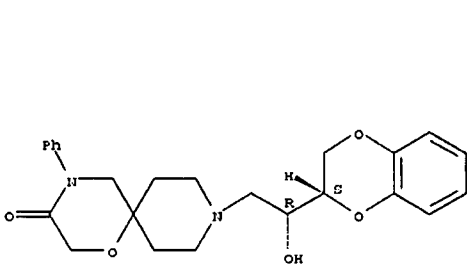
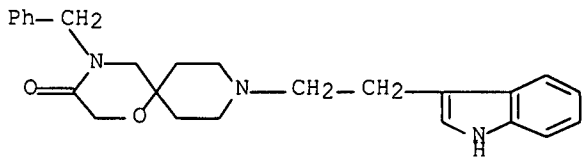
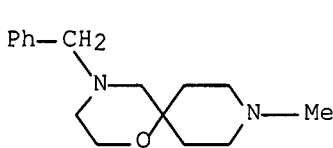
如 R_1 、 $R_{1'}$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ 及 R_9 中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 或 $C(O)NR_5R_5$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物，

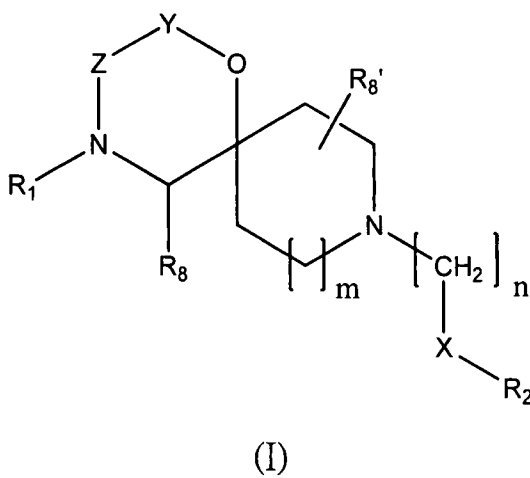
其限制條件為當 W 為一鍵時，則 $R_{1'}$ 不可為 H 、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或經取代或未經取代環烷基；



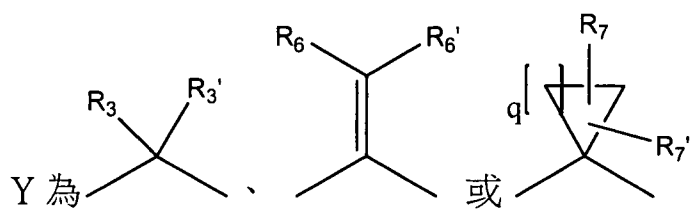
自通式 I 排除以下化合物：



【0193】 在本發明之一具體實例中，在通式 I 之化合物中，



其中



Z 為 -CH₂-、-C(O)-或-CHR₉-；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R₁ 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或-(CH₂)_r-W-R_{1'}；

r 為 0、1 或 2

W 為一鍵、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-或-C(CH₃)₂O-；

R_{1'} 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基(-)、經取代或未經取代環烷基或 R₅；

X 為一鍵、-C(O)-O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O-或-C(R₄R_{4'})-；

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代

或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_3 及 R_3' 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基、經取代或未經取代烷基環烷基，

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基

R_4' 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5' 及 R_5'' 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5''' 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc

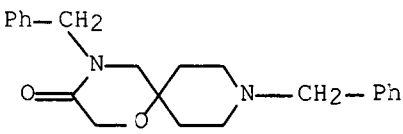
R_6 、 R_6' 、 R_7 及 R_7' 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

R_8 及 R_8' 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

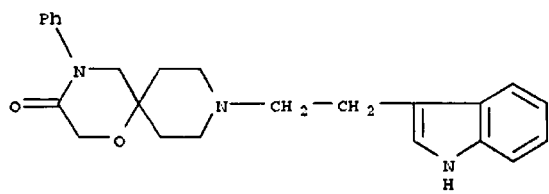
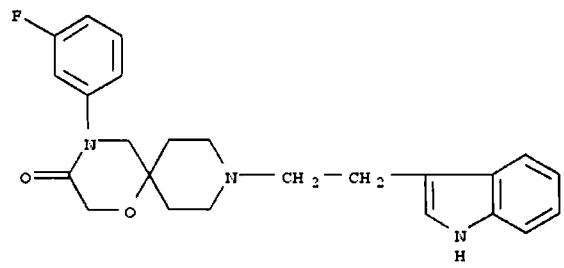
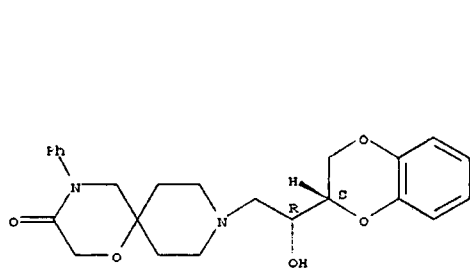
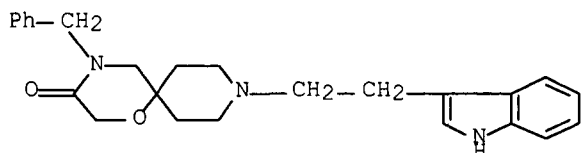
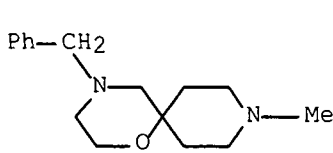
R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物，

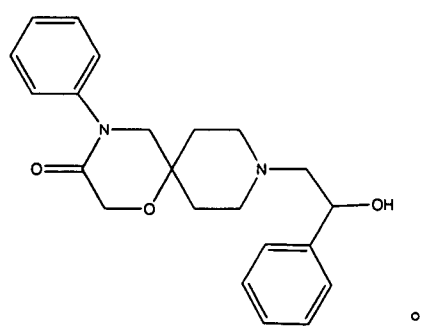
其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R₁不可為 H、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或經取代或未經取代環烷基；



自通式 I 排除以下化合物：



【0194】 除以上兩個具體實例以外，亦可排除以下化合物：



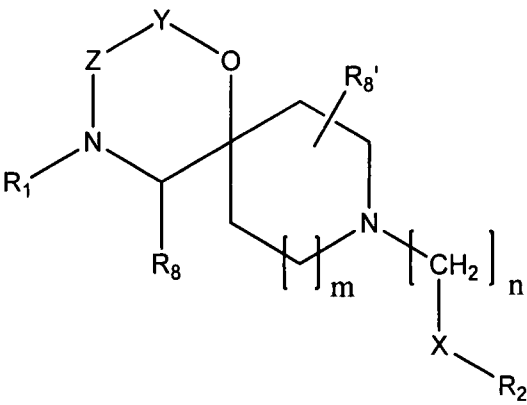
【0195】 由於本發明旨在提供充當 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重配位體的化合物或化學上相關系列之化合物，故選擇充當 σ_1 受體及 $\mu\mu$ -類鴉片受體之雙重配位體的化合物及尤其對兩種受體具有以較佳<1000 nm、更佳<500 nM、更佳<100 nM 之 K_i 表示之結合的化合物為極佳具體實例。

【0196】 在下文中，使用片語「本發明化合物」。此應理解為任何根據通式 I、I'、I''或 I'''之如上文所述之根據本發明之化合物。

【0197】 由上述式(I)表示之本發明之化合物可包括對映異構體，視手性中心之存在而定；或異構體，視多重鍵（例如 Z、E）之存在而定。單個異構體、對映異構體或非對映異構體及其混合物屬於本發明之範疇。

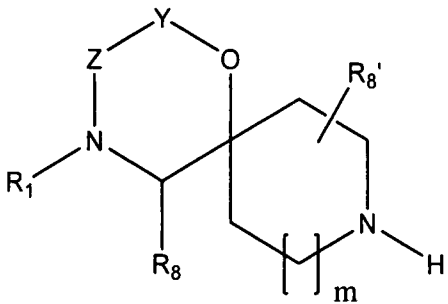
【0198】 一般而言，方法描述於下文實驗部分中。起始物質為市售的或可藉由習知方法製備。

【0199】 本發明之一較佳態樣亦為用於產生根據式 I 之化合物之方法，



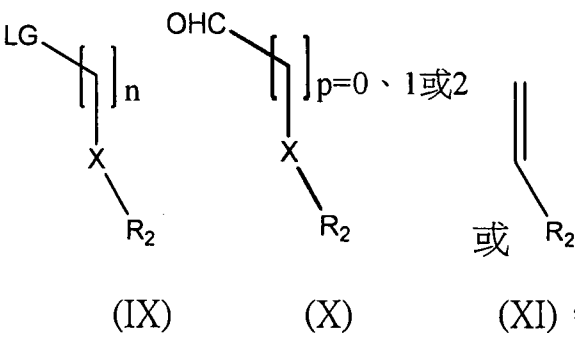
(I)

其中 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 Y 、 Z 、 m 及 n 如同已於以上說明中所定義，
其中式(VIIII')化合物或其適合之鹽（如鹽酸鹽）



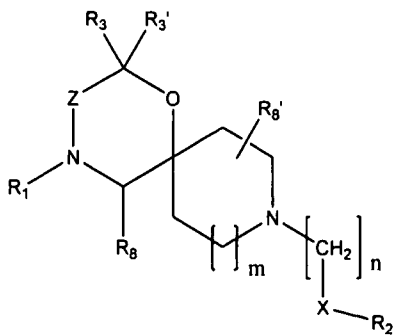
(VIIII')

其中 R_1 、 R_8 、 R_8' 、 Y 、 Z 及 m 已於以上說明中定義，與根據式 IX、X 或 XI 之化合物反應。



其中 R_2 、 X 及 n 如同已於以上說明中所定義，且其中 LG 為離去基，產生式(I)之化合物。

特定具體實例為一種用於製備通式 Ia 之化合物之方法，



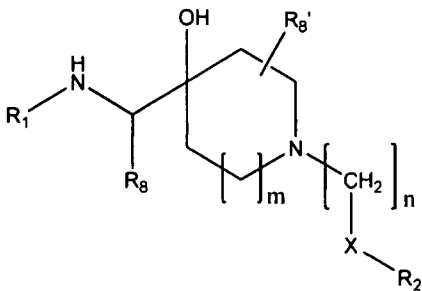
(Ia)

其中

R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₈、R_{8'}、X、m、n 及 Z 如同已於以上說明中所定義；

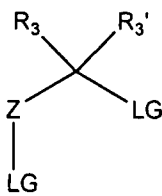
其包含以下步驟：

(a) 使式 Va 化合物



(Va)

與式 VI 化合物反應，



(VI)，

其中 LG 為離去基，R₃、R_{3'}及 Z 如同已於以上說明中所定義；

以獲得式 VIIa 化合物



(b) 進行所得化合物在適合之溶劑中，在強鹼存在下且在包含於-78℃與回流溫度之間的溫度下之環化；

其中可在方法期間的任何步驟引入氫、阻斷劑或在上文馬庫西 (Markush) 通式 Iax'、Vax' 及 VIIax' 中定義為 A 的 $-(CH_2)_n-X-R_2$ 基團。

【0200】 本發明之另一具體實施例為一種用於製備通式 Icx 之化合物之方法，



R₁、R₂、R₆、R_{6'}、R₈、R_{8'}、X、m、n 及 Z 如以下申請專利範圍中所定義；

其包含式 XIX_x 化合物之去水



1



1

1

1



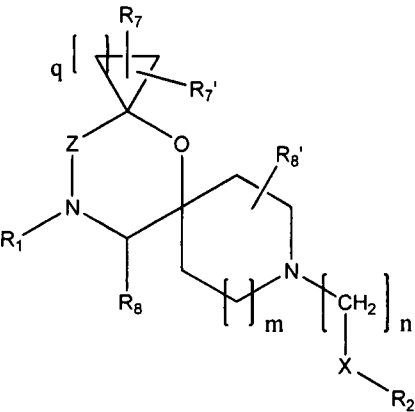


其中

R₁、R₂、R₈、R_{8'}、m、n、X 及 Z 已於以上說明中定義；

R₆及 R_{6'}為氫；

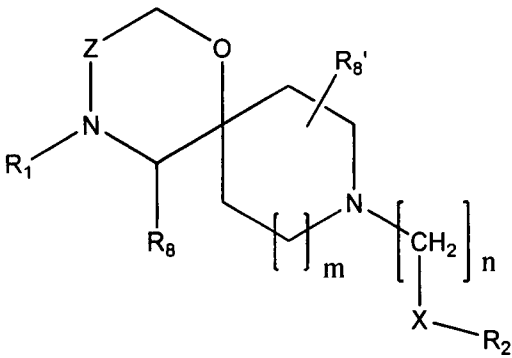
【0202】 本發明之另一具體實例為一種用於製備通式 Iox 之化合物之方法，



其中

R₁、R₂、R₈、R_{8'}、m、n、q、X 及 Z 已於以上說明中定義；

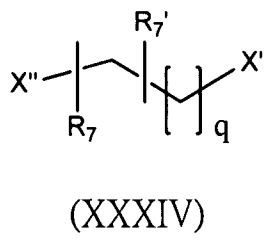
其包含使式 Ikx 化合物



其中

R₁、R₂、R₈、R_{8'}、m、n、X 及 Z 已於以上說明中定義；

與式 XXXIV 化合物反應，



其中

R₇、R₇及 q 已於以上說明中定義，X'及 X''獨立地表示離去基；

【0203】 製備鹽酸鹽：向自由鹼於適合之溶劑，較佳無水二乙醚中之溶液中添加 HCl 且較佳在室溫下攪拌混合物且較佳持續 1 小時。過濾固體且較佳於真空中乾燥，得到對應 HCl 鹽。

【0204】 必要時，獲得之反應產物可藉由諸如結晶及層析之習知方法純化。若上述用於製備本發明之化合物之方法產生立體異構體混合物，此等異構體可藉由諸如製備型層析之習知技術分離。若存在手性中心，化合物可以外消旋形式製備，或個別對映異構體可藉由對映選擇性合成或藉由解析來製備。

【0205】 本發明之化合物之一種較佳醫藥學上可接受之形式為結晶形式，包括醫藥組成物中之此類形式。在本發明之化合物之鹽以及溶劑合物之情況下，額外離子及溶劑部分必須亦無毒性。本發明之化合物可存在不同多晶型形式，意欲本發明涵蓋所有此類形式。

【0206】 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組成物，其包含如上文根據通式 I、I'、I''或 I'''所描述之根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明因此提供包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體以及醫藥學上可

接受之載劑、佐劑或媒劑之醫藥組成物，其用於向患者投予。

【0207】 醫藥組成物之實例包括用於經口、局部或非經腸投予之任何固體（錠劑、丸劑、膠囊、顆粒等）或液體（溶液、懸浮液或乳液）組成物。

【0208】 在一較佳具體實例中，醫藥組成物呈經口形式，亦即固體或液體。用於經口投予之適合的劑型可為錠劑、膠囊、糖漿或溶液，且可含有此項技術中已知之習知賦形劑，諸如結合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、黃耆或聚乙烯吡咯啶酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨醇或甘胺酸；製錠潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩解劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、乙醇酸澱粉鈉或微晶纖維素；或醫藥學上可接受之濕潤劑，諸如十二烷基硫酸鈉。

【0209】 固體經口組成物可藉由摻合、填充或製錠之習知方法來製備。重複摻合操作可用於使活性劑分佈遍及採用大量填充劑之彼等組成物。此類操作為此項技術中習知的。錠劑可例如藉由濕式或乾式造粒製備且視情況根據正規醫藥實踐中熟知之方法，詳言之用腸溶包衣包覆。

【0210】 醫藥組成物亦可適用於非經腸投予，諸如適當單位劑型之無菌溶液、懸浮液或凍乾產物。可使用適當賦形劑，諸如增積劑、緩衝劑或界面活性劑。

【0211】 提及之調配物將使用標準方法來製備，諸如西班牙藥典（Spanish Pharmacopoeias）及美國藥典（US Pharmacopoeias）及類似參考正文中描述或提及之標準方法。

【0212】 本發明之化合物或組成物之投予可藉由任何適合之方法，諸

如靜脈內輸注、經口製劑及腹膜內及靜脈內投予。經口投予由於患者之便利性 & 待治療疾病之慢性特性而為較佳的。

【0213】 一般而言，本發明之化合物之有效投予量應視所選化合物之相對功效、所治療病症之嚴重程度及患病者之體重而定。然而，活性化合物應典型地一日投予一次或多次，例如每日 1、2、3 或 4 次，而典型總日劑量在 0.1 至 1000 毫克/公斤/日範圍內。

【0214】 本發明之化合物及組成物可與其他藥物一起使用以得到組合療法。其他藥物可形成同一組成物之一部分，或作為單獨組成物提供以便同時或不同時間投予。

【0215】 本發明之另一態樣係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或異構體在藥劑製造中之用途。

【0216】 本發明之另一態樣係關於如上文根據通式 I、I'、I'' 或 I''' 所描述之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或異構體，其用作治療疼痛之藥劑。疼痛較佳為中度至重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、發炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常疼痛（allodynia）或痛覺過敏。此可包括機械性異常疼痛或熱痛覺過敏。

【0217】 本發明之另一態樣係關於本發明之化合物在製造用於治療或預防疼痛之藥劑中之用途。

【0218】 在一較佳具體實例中，疼痛係選自中度至重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、發炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常疼痛或痛覺過敏，亦較佳包括機械性異常疼痛或熱痛覺過敏。

【0219】 本發明之另一態樣涉及一種治療或預防疼痛之方法，該方法

包含向需要此類治療之患者投予治療有效量之如上文所定義之化合物或其醫藥組成物。可治療之疼痛症候群為中度至重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、發炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常疼痛或痛覺過敏，而此亦可包括機械性異常疼痛或熱痛覺過敏。

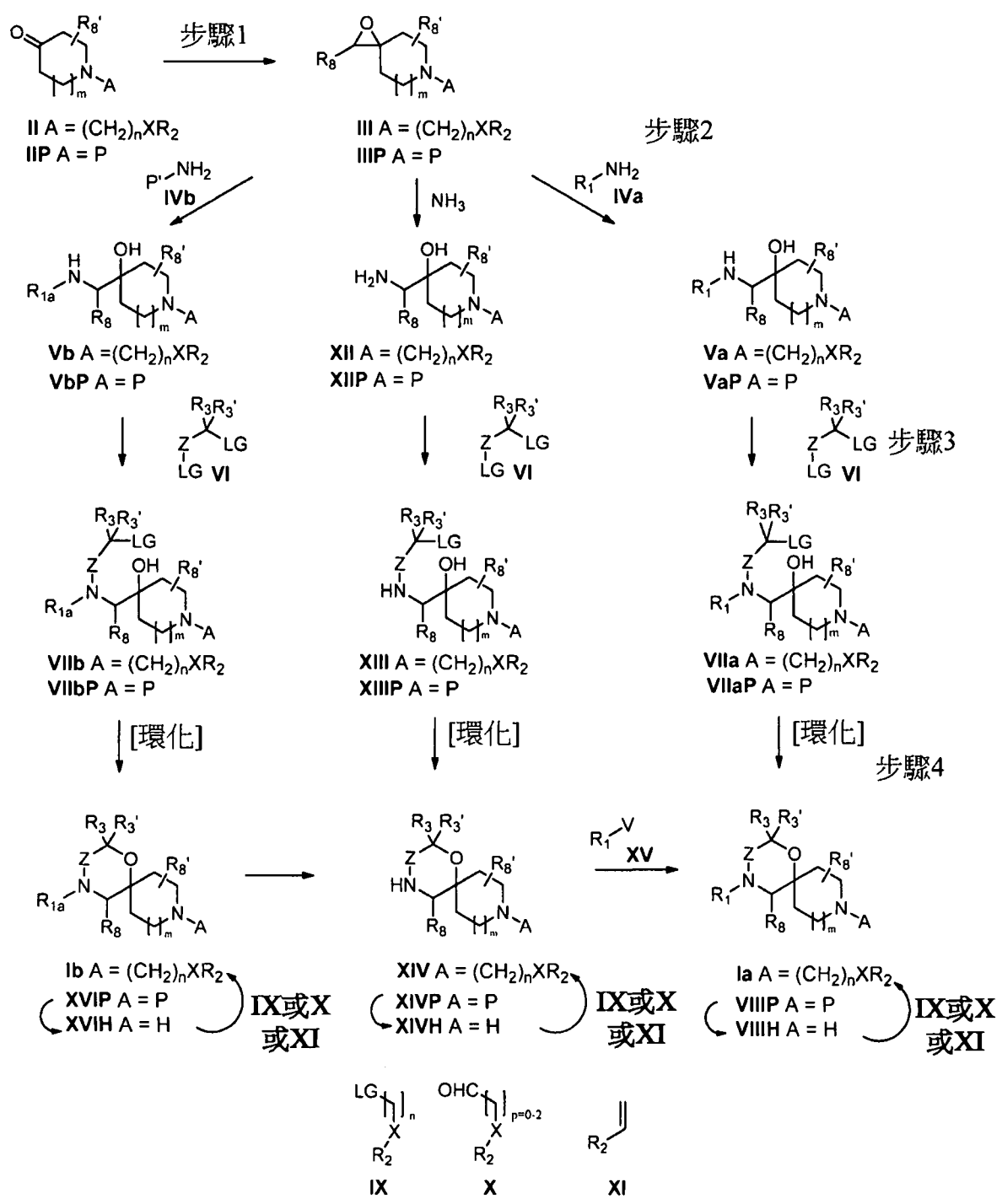
【0220】 本發明在下文藉助於實施例加以說明。此等說明以舉例方式單獨給出且並未限制本發明之一般精神。

實施例：

一般實驗部分（合成及分析之方法及設備）

流程 1

【0221】 描述一種以式 II 之酮為起始物製備通式(I)之化合物之 4 步驟方法，其中 Y 為 CR_3R_3' （式 Ia 化合物），該方法如以下流程中所示：



其中 R₁、R₂、R₃、R₃'、R₈、R₈'、X、Z、m 及 n 具有如關於式(I)化合物在上文中所定義之含義，p 表示 0、1 或 2，LG 表示離去基，諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根，其限制條件為當 Z=CO 時，其僅可為氯或溴，V 表示醛或另一離去基（諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根），P 表示適合之保護基（較佳 Boc）且 R_{1a} 表示可用作保護基之 R₁ 基團（較佳 4-甲氧苄甲基或苄甲基）。

【0222】 如下所述進行 4 步驟方法：

步驟 1：當 $R_8=H$ 時，藉由用適合的甲基轉移劑（諸如三甲基氧化銻碘或碘化三甲銻）在適合的非質子性溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中且在強鹼（諸如氫化鈉或第三丁醇鉀）存在下，在適合溫度（較佳包含在室溫與 60°C 之間）下處理式 II 化合物來製備式 III 化合物。式 III 化合物（其中 $R_8 \neq H$ ）可由式 II 化合物在兩步驟方法中製備，包含在典型維蒂希反應（Wittig reaction）條件下之烯化作用，接著使用適合的氧化劑（諸如過酸（例如間氯過苯甲酸））或過氧化氫（視情況在金屬催化劑存在下）進行環氧化。

步驟 2：藉由使式 III 化合物與式 IVa 之胺在適合之溶劑，諸如醇，較佳乙醇-水混合物中，在包含於室溫與回流溫度之間的適合之溫度下反應製備式 Va 化合物。

步驟 3：藉由使式 Va 化合物與式 VI 化合物反應製備式 VIIa 化合物。取決於 Z 之含義，式 VI 化合物可具有不同性質且不同反應條件將適用：

a) 當 Z 表示 CO 時，VI 為醯化劑。醯化反應在適合的溶劑（諸如二氯甲烷或乙酸乙酯-水混合物）中，在有機鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺）或無機鹼（諸如 K_2CO_3 ）存在下，且在適合溫度（較佳包含在 -78°C 與室溫之間）下進行。

b) 當 Z 表示 CH_2 或 CHR_9 時，VI 為烷基化劑。烷基化反應可在適合之溶劑（諸如乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二氧雜環己烷或二甲基甲醯胺）中，在無機鹼（諸如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或 NaH ）或有機鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺）存在下，在包含於室溫與回流溫度之間的適合溫度下進行。存在的 OH 基團可能需要在烷基化反應之前的保護。

步驟 4：式 VIIa 化合物之分子內環化產生式 Ia 化合物。環化反應在適合的溶劑（諸如四氫呋喃）中，在強鹼（諸如第三丁醇鉀或氫化鈉）存在下且在適合溫度（包含在 -78°C 與回流溫度之間）下，較佳在冷卻下進行。

【0223】 或者，基團 $(\text{CH}_2)_n\text{XR}_2$ 可在合成之最後步驟中藉由如流程 1 中所示之式 VIIIH 化合物與式 IX、X 或 XI 之化合物之反應併入。藉由式 VIIP 化合物之去保護獲得式 VIIIH 化合物，其中 P 表示適合之保護基，較佳 Boc（第三丁氧基羰基）。當保護基為 Boc 時，去保護可藉由添加強酸（諸如 HCl）於適合的溶劑（諸如乙醚、1,4-二氧雜環己烷或甲醇）中之溶液或藉由含三氟乙酸之二氯甲烷進行。根據關於式 Ia 化合物之合成所描述相同的順序，由式 IIP 化合物製備式 VIIP 化合物。

【0224】 式 VIIIH 化合物（或適合的鹽，諸如三氟乙酸鹽或鹽酸鹽）與式 IX 化合物之間的烷基化反應在適合的溶劑（諸如乙腈、二氯甲烷、1,4-二氧雜環己烷或二甲基甲醯胺）中，較佳在乙腈中，在無機鹼（諸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 ）或有機鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺，較佳 K_2CO_3 ）存在下，在包含在室溫與回流溫度之間的適合溫度下，較佳在加熱下進行，或者，反應可在微波反應器中進行。此外，可使用活化劑，諸如 NaI。

【0225】 式 VIIIH 化合物與式 X 化合物之間的還原胺化反應在還原劑（較佳三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下，在非質子性溶劑（較佳四氫呋喃或二氯乙烷）中，視情況在酸（較佳乙酸）存在下進行。

【0226】 通式 VIIIH 之化合物與式 XI 化合物之間的縮合反應較佳在適合之溶劑（諸如異丙醇、正丁醇或 2-甲氧基乙醇）中，視情況在有機鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺）存在下，在包含在室溫與回流溫度之間的

適合溫度下，較佳在加熱下進行，或者，反應可在微波反應器中進行。

【0227】 在另一替代方法中， R_1 取代基可藉由式 XIV 化合物與式 XV 化合物之反應隨後併入程序中。取決於 R_1 及 Z 之含義，V 可具有不同性質且不同反應條件將適用：

a) 當 Z 為 CH_2 且 R_1 不為芳基或雜環基時，化合物 XV 為烷基化劑且 V 表示離去基，諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根。在與上文關於式 VIIIH 化合物與式 IX 化合物之反應所述相同之反應條件下進行烷基化反應。

或者，當 Z 為 CH_2 時，化合物 XV 可為醛，其中 V 表示 $C(O)-H$ 基團。在與上文關於式 VIIIH 化合物與式 X 化合物之反應所述相同之反應條件下進行還原胺化反應。

b) 當 Z 為 $C(O)$ 且 R_1 不為芳基或雜環基時，化合物 XV 為烷基化劑且 V 表示離去基，諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根。此烷基化反應在非質子性溶劑（較佳二甲基甲醯胺）中，在無機鹼（諸如 NaH）存在下，在適合溫度（較佳室溫與 $60^\circ C$ 之間）下進行。

c) 當 R_1 為芳基或雜環基時，化合物 XV 為芳化劑且 V 表示鹵素（較佳溴或碘）或三氟甲磺酸根。此芳基化反應在使用鈀或銅催化劑之催化條件下，在適合之配位體及適合之鹼存在下，在適合之溶劑中，以及在適合之溫度下，較佳在回流溫度下或在微波反應器中加熱進行。當使用銅催化劑（諸如碘化銅(I)）時，反-1,2-環己二胺為較佳配位體，磷酸鉀較佳用作鹼且 1,4-二氧雜環己烷為所選溶劑。當使用鈀催化劑（諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)或二乙酸鈀）時，4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃（氧雜蔥

- 膦) 或 BINAP 為較佳配位體，碳酸鉀或第三丁醇鈉較佳用作鹼且 1,4-二氧雜環己烷或甲苯為所選溶劑。

【0228】 式 XIV 化合物遵循與關於合成式 Ia 化合物所述類似之順序合成，但使用氨替代胺進行步驟 2。或者，可藉由式 XIVH 化合物（製備自式 XIVP 化合物，其中 P 表示適合之保護基）與如上文所述之式 IX、X 或 XI 化合物之反應製備式 XIV 化合物。

【0229】 另外，式 XIV 化合物可製備自式 Ib 化合物，其中 R_{1a} 表示可用作保護基之 R_1 基團。當 Z 為 C(O) 時， R_{1a} 較佳為 4-甲氧苯甲基且在適合之溶劑（諸如乙腈-水之混合物）中或藉由在三氟乙酸或鹽酸中加熱而藉由硝酸銻銨進行去保護反應。當 Z 為 -CH₂- 或 CHR⁹- 時， R_{1a} 較佳為 4-甲氧苯甲基或苯甲基，且去保護反應較佳藉由氫氣氛圍下之氫化及金屬催化，較佳藉由使用鈀/木炭作為催化劑，在適合之溶劑（諸如甲醇或乙醇）中，視情況在酸（諸如乙酸或鹽酸）存在下進行。

【0230】 式 Ib 化合物係遵循與關於合成式 Ia 化合物所述類似之順序合成自式 III 化合物。或者，可藉由式 XVIH 化合物（製備自式 XVIIP 化合物，其中 P 表示適合之保護基）與如上文所述之式 IX、X 或 XI 化合物之反應製備式 Ib 化合物。

【0231】 通式 II、IIP、IVa、IVb、VI、IX、X、XI 及 XV 之化合物（其中 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_8 、LG、P、V、X、Z、m、n 及 p 具有如上文所定義之含義）為市售的或可藉由參考書目中所述之習知方法製備。

流程 2

Boc), R_{1a} 表示可用作保護基之 R_1 基團 (較佳 4-甲氧苯甲基), T 表示氯、溴或碘且 Q 表示甲基或苯甲基。

【0233】 式 Ic 化合物可在以式 Va 化合物為起始物之 3 步方法中製備：

步驟 1：藉由在適合的溶劑 (諸如二氯甲烷) 中，在鹼 (諸如三乙胺) 存在下，在適合溫度 (較佳包含在 0°C 與室溫之間) 下用乙二醯氯處理式 Va 化合物來製備式 XVII 化合物。此外，可使用活化劑，諸如 4-二甲胺基吡啶。

步驟 2：藉由使式 XVII 化合物與式 XVIII 之格林納試劑 (Grignard reagent) 在非質子性溶劑 (諸如四氫呋喃) 中，在適合溫度下，較佳在室溫下反應來製備式 XIX 化合物。

步驟 3：藉由使式 XIX 化合物與脫水劑 (諸如三氟化硼合二乙醚) 在適合的溶劑 (諸如二氯甲烷) 中，在適合溫度下，較佳在室溫下反應來製備式 Ic 化合物。

【0234】 或者，式 Ic 化合物 (其中 $R_6=R_6=H$) 可製備自式 Id 化合物，其中 Q 表示甲基或苯甲基。在鹼 (諸如第三丁醇鉀) 存在下，在適合的溶劑 (諸如四氫呋喃) 中進行消除反應。

【0235】 式 Ie 化合物可製備自式 Ic 化合物。還原反應較佳藉由氫氣氛圍下之氫化及金屬催化，較佳藉由使用鈀/木炭作為催化劑，在適合之溶劑 (諸如甲醇或乙醇) 中，視情況在酸 (諸如乙酸或鹽酸) 存在下進行。

【0236】 式 If 化合物可製備自式 Ic 化合物，其中 $R_6=R_6=H$ 。使用適合的甲基轉移劑 (諸如三甲基氧化銻碘或碘化三甲銻) 在適合的非質子性

溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中且在強鹼（諸如氫化鈉或第三丁醇鉀）存在下，在適合溫度（較佳包含在室溫與 60°C 之間）下進行環丙烷化反應。或者，可使用典型西蒙斯-史密斯反應（Simmons-Smith reaction）條件，其包含用二碘甲烷、鋅源（諸如鋅-銅、鋅碘或二乙基鋅）在適合的非質子性溶劑（諸如乙醚）中處理式 Ic 化合物。

【0237】 或者，可藉由用強鹼（諸如二異丙胺基鋰或第三丁醇鉀）在非質子性溶劑（諸如四氫呋喃）中，在適合溫度下，較佳在 0°C 下冷卻下處理，由式 Ig 化合物（其中 $R_7=R_7=H$ 且 $q=1$ ）製備式 If 化合物。且類似地，式 Ih 化合物可在相同反應條件下製備自式 Ig 化合物。

【0238】 在另一替代方法中， R_1 取代基可隨後併入合成中。因此，式 If 及 Ih 之化合物可遵循關於自式 Ib 化合物製備式 Ia 化合物在流程 1 中所述之反應條件分別製備自式 Ii 及 Ij 之化合物。

【0239】 另外，基團 $(CH_2)_nXR_2$ 可併入合成之最後步驟中以藉由去保護，接著與式 IX、X 或 XI 之化合物反應（如製備式 Ia 化合物之流程 1 中所述）自適合之經保護前驅體製備式 Ic、Id、Ie、If、Ih、Ii 及 Ij 之化合物。

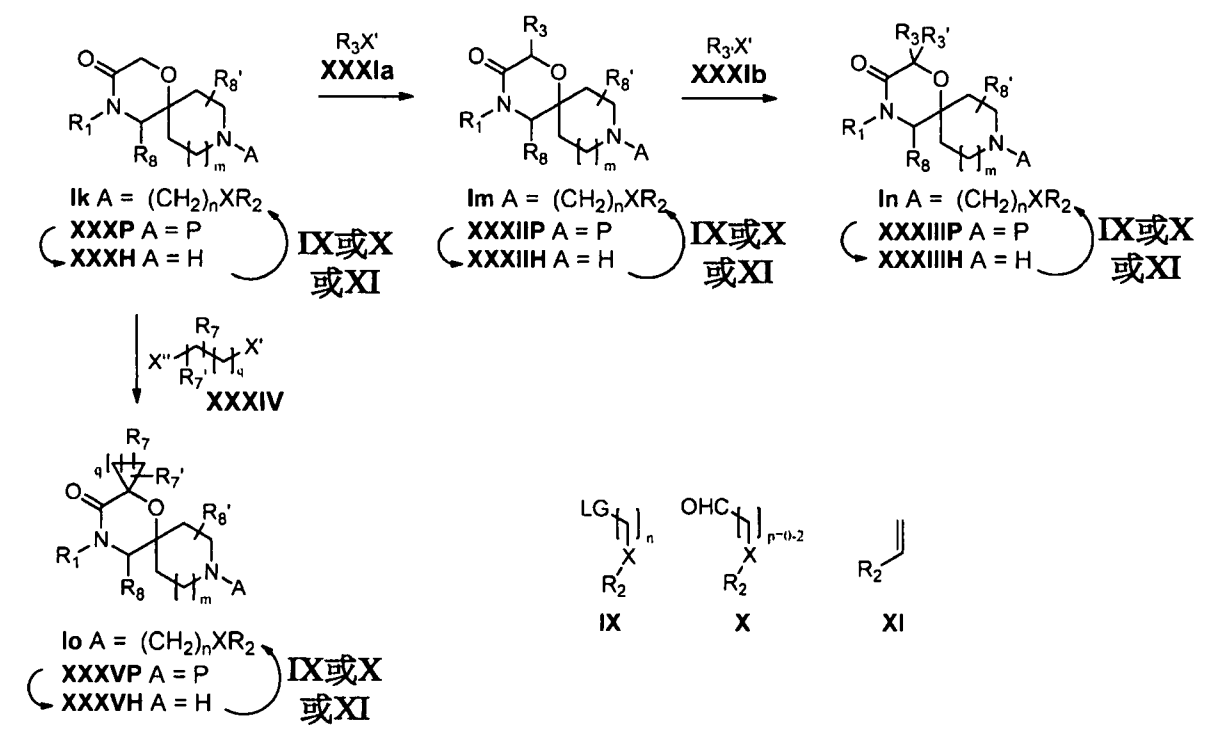
【0240】 通式 Id 及 Ig 之化合物可藉由流程 1 中所述之程序，使用適合之起始物質製備。通式 Ii 及 Ij 之化合物可遵循流程 1 及 2 中所述之程序製備自式 Vb 化合物。

【0241】 通式 IX、X、XI、XV 及 XVIII 之化合物（其中 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_6 、LG、T、V、X、n 及 p 具有如上文所定義之含義）為市售的或可藉由參考書目中所述之習知方法製備。

流程 3 及流程 4

【0242】 式(I)化合物亦可以其他式(I)化合物為起始物，如下文流程 3 及 4 中所述製備。

【0243】 式 Im、In 及 Io 之化合物可如流程 3 中所示製備自式 Ik 化合物：



流程 3

其中 R₁、R₂、R₃、R₃'、R₇、R₇'、R₈、R₈'、X、m、n 及 q 具有如上文關於式(I)化合物所定義之含義，p 表示 0、1 或 2，LG、X'及 X''獨立地表示離去基，諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根，且 P 表示適合之保護基（較佳 Boc）。

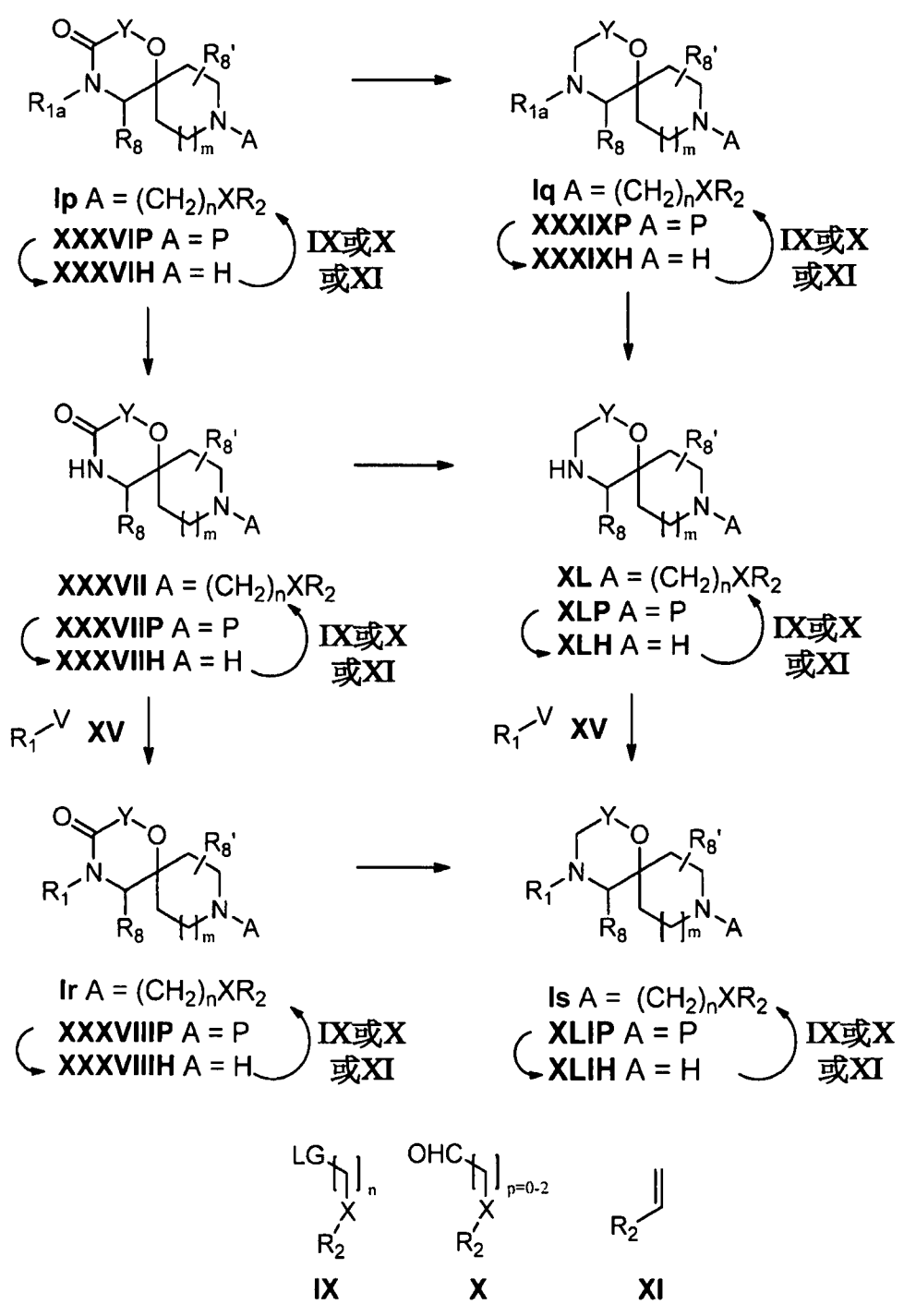
【0244】 式 Im 化合物可藉由在強鹼（諸如二異丙胺基鋰或第三丁醇鉀）存在下，在非質子性溶劑（諸如四氫呋喃）中，在適合之溫度（較佳包含在-78°C與室溫之間）下用式 XXXIa 之烷基化劑處理式 Ik 化合物製備。第二烷基化可在相同反應條件下進行以製備式 In 化合物。類似雙烷基化方

法可用於藉由使式 Ik 化合物與式 XXXIV 之烷基化劑反應製備式 Io 化合物。

【0245】 另外，基團 $(\text{CH}_2)_n\text{XR}_2$ 可併入合成之最後步驟中以藉由去保護，接著與式 IX、X 或 XI 之化合物在關於製備式 Ia 化合物之流程 1 中所述之反應條件下自適合之經保護前驅體製備式 Im、In 及 Io 之化合物。

【0246】 通式 Ik 及 Im 之化合物可藉由流程 1 中所述之程序，使用適合之起始物質製備。

【0247】 流程 4 顯示自對應式(I)化合物（其中 Z 為 C(O)）製備式(I)化合物（其中 Z 為 CH_2 ）：



流程 4

其中 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 Y 、 m 及 n 具有如上文關於式(I)化合物所定義之含義， p 表示 0、1 或 2，LG 表示離去基，諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根， V 表示醛或另一離去基（諸如鹵素、甲磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根）， P 表示適合之保護基（較佳 Boc）且 R_{1a} 表示可用作保護基之 R_1 基團（較佳 4-甲氧苯甲基或苯甲基）。

【0248】 產生式 Is 化合物之式 Ir 化合物之還原反應可使用適合的還原劑（諸如氫化鋰鋁、硼烷-四氫呋喃複合物或硼烷-二甲基硫複合物）在適合的溶劑（諸如四氫呋喃）中，在包含在室溫與回流溫度之間的適合溫度下，較佳在加熱下進行。

【0249】 通式 Ir 之化合物可藉由流程 1 及流程 2 中所述之程序，使用適合之起始物質製備，或其可製備自式 Ip 或 XXXVII 之化合物。遵循流程 1 中所述之程序進行得到式 XXXVII 化合物之式 Ip 化合物之去保護及產生式 Ir 化合物的與式 XV 化合物之後續反應。

【0250】 通式 Ip 及 XXXVII 之化合物可根據流程 1 中所述之程序，使用適合之起始物質製備。

【0251】 還原反應亦可在適合之前驅體（式 Ip 或 XXXVII 之化合物）或經保護衍生物（其中 A=P）上進行。當 P 表示 Boc 時，硼烷為較佳還原劑。因此，通式 Is 之化合物可遵循與上文所述之程序類似之程序製備自式 Iq 或 XL 之化合物。

【0252】 另外，基團 $(CH_2)_nXR_2$ 可併入合成之不同階段以遵循與關於製備式 Ia 化合物之流程 1 中所述類似之反應條件自適合之前驅體及式 IX、X 及 XI 之化合物製備式 Is 化合物。

【0253】 通式 IX、X、XI、XV、XXXIa、XXXIb 及 XXXIV 之化合物（其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_7 、 R_7' 、LG、X、X'、X"、n、p 及 q 具有如上文所定義之含義）為市售的或可藉由參考書目中所述之習知方法製備。

【0254】 此外，本發明之某些化合物亦可以其他式(I)化合物為起始物，藉由官能基之適合的轉化反應，在一個或若干個步驟中使用有機化學

方法中之熟知反應在標準實驗條件下獲得。舉例而言，此等轉化中的一些包括產生羥基之甲氧基之去甲基化、產生胺基之硝基之還原、產生醯胺基或磺醯基胺基之胺基之醯化或磺醯化、胺基轉化為脲基或磺醯胺基、產生羧酸之酯之水解、酸或酯轉化為醯胺及產生對應羥基化合物之酮或酯之還原。

【0255】 此外，展示手性之式 I 化合物亦可藉由外消旋式 I 化合物之解析（藉由手性製備型 HPLC 或藉由非對映異構鹽或共晶體之結晶）獲得。或者，解析步驟可使用任何適合的中間物在前述階段中進行。

實施例

【0256】 用於合成之所有溶劑均為分析用品質。

【0257】 在實施例中使用以下縮寫：

ACN：乙腈

AcOH：乙酸

Boc：第三丁氧基羰基

CAN：硝酸銻鉍

DCM：二氯甲烷

DEA：二乙胺

DIPEA：二異丙基乙胺

DMF：二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

Eq：當量

EtOH：乙醇

EX：實施例

h：小時

HPLC：高效液相層析

IPA：異丙醇

INT：中間物

LDA：二異丙胺基鋰

MeOH：甲醇

MS：質譜

Min.：分鐘

Quant：定量

Ret.：滯留

r.t.：室溫

Sat：飽和

s.m.：起始物質

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

Wt：重量

【0258】 以下方法用於測定 HPLC-MS 光譜：

管柱：Xbridge C₁₈ XP 30×4.6 mm，2.5 μm

溫度：40℃

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)

樣品以大致 1 mg/mL 溶解於 NH_4HCO_3 pH 8/ACN 中

或者，在一些情況下使用方法 B 或 C：

方法 B：

管柱：Xbridge C_{18} XP 30×4.6 mm，2.5 μm

溫度：25°C

流速：2.0 mL/min

梯度： NH_4HCO_3 pH 8：ACN (95:5) ---7 min--- (0:100) ---3 min--- (0:100)

樣品以大致 1 mg/mL 溶解於 MeOH 中

方法 C：

管柱：Gemini-NX 30×4.6 mm，3 μm

溫度：40°C

流速：2.0 mL/min

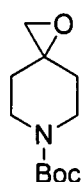
梯度： NH_4HCO_3 pH 8：ACN (95:5) ---0.5 min--- (95:5) ---6.5 min--- (0:100)

---1 min--- (0:100)

樣品以大致 1 mg/mL 溶解於 NH_4HCO_3 pH 8/ACN 中

中間物之合成

中間物 1A：1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯



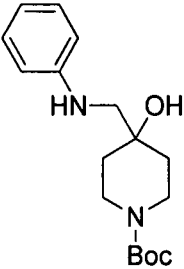
【0259】 向三甲基氧化銻碘(24.3 g，110 mmol)及 NaH(4.4 g，60 wt%，

於礦物油中，110 mmol) 於 DMSO (140 mL) 中之懸浮液中逐滴添加 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (20.0 g, 100 mmol) 於 DMSO (140 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，隨後在 50°C 下加熱 1 小時。在冷卻至室溫之後，添加緩慢冰，且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。有機相經合併，用水洗滌，經 MgSO₄ 脫水且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (17.6 g, 82%產率)。HPLC 滯留時間：3.31 min；MS：158 (M+H-56)。

【0260】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 1B-1D：

中間物	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
1B		6-苯乙基-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷	3.36	218
1C		6-苯甲基-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷	3.21 (方法 B)	204
1D		5-苯甲基-1-氧雜-5-氮雜螺[2.4]庚烷	2.94	190

中間物 2A：4-羥基-4-((苯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0261】 向中間物 1A (5.0 g, 23.4 mmol) 於乙醇-水 9:1 之混合物 (103 mL) 中之溶液中添加苯胺 (2.14 mL, 23.4 mmol)。反應混合物在高壓釜反

應器中加熱至 100°C 隔夜。於真空中移除溶劑且藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷(1:4)純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物(4.90 g，68%產率)。HPLC 滯留時間：4.14 min；MS：251 (M+H-56)。

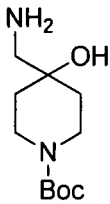
【0262】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 2B-2L：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
2B		1-苯乙基-4-((苯胺基)甲基)哌啶-4-醇	1B	3.64	311
2C		4-(((2-甲氧基苯基)胺基)甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	4.00 (方法 B)	341
2D		4-(((3-甲氧基苯基)胺基)甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	3.63	341
2E		4-(((4-甲氧基苯基)胺基)甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	3.49	341
2F		4-(((2-氟苯基)胺基)甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	4.01	329
2G		4-(((2-氟苯基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯	1A	4.37	269 (M+H-56)

2H		1-苯甲基-4-(((2-甲氧基苯基)胺基)甲基)哌啶-4-醇	1C	4.11 (方法 B)	327
2I		1-苯甲基-4-((苯胺基)甲基)哌啶-4-醇	1C	3.85 (方法 B)	297
2J		1-苯甲基-4-(((3-甲氧基苯基)胺基)甲基)哌啶-4-醇	1C	3.82 (方法 B)	327
2K		1-苯甲基-3-((苯胺基)甲基)吡咯啶-3-醇	1D	¹ H-RMN (300MHz)	(1*)
2L		4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	2.75	315

(1*) ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : 7.32 (d, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.14 (寬峰, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H)

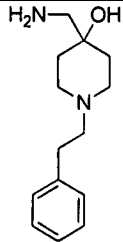
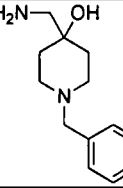
中間物 2M：4-(胺甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯



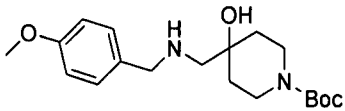
【0263】 在室溫下攪拌中間物 1A (10.0 g, 46.9 mmol) 及氨溶液 (201 mL, 7 M 溶液, 於甲醇中, 1.4 mol) 之混合物隔夜。於真空中移除溶劑且藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物,

得到呈白色固體狀之標題化合物（7.4 g，69%產率）。HPLC 滯留時間：2.15 min；MS：131（M+H-100）。

【0264】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 2N-2O：

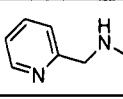
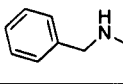
中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間（min）	MS（M+H）
2N		4-(胺甲基)-1-苯乙基哌啶-4-醇	1B	2.19	235
2O		4-(胺甲基)-1-苯甲基哌啶-4-醇	1C	1.77	221

中間物 2P：4-羥基-4-(((4-甲氧苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

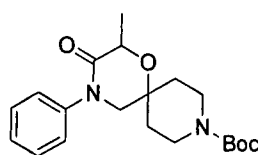


【0265】 向中間物 1A（9.1 g，42.5 mmol）於乙醇-水 9:1 之混合物（205 mL）中之溶液中添加 4-甲氧苯甲胺（5.8 g，42.5 mmol）。在 100℃ 下於密封管中加熱反應混合物隔夜。於真空中移除溶劑且藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（9.3 g，63%產率）。HPLC 滯留時間：3.80 min；MS：351（M+H）。

【0266】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 2Q-2R：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間（min）	MS（M+H）
2Q		4-羥基-4-(((吡啶-2-基甲基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	1A	3.14	322
2R		4-((苯甲基胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯	1A	3.90	321

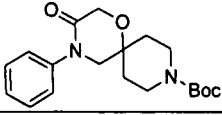
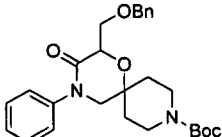
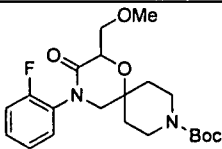
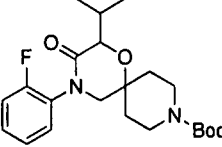
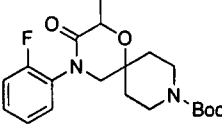
中間物 3A：2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



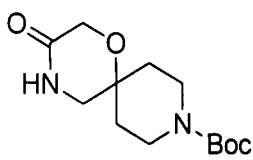
【0267】 步驟 1. 4-((2-氯-N-苯基丙醯胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：在 0°C 下向中間物 2A (4.90 g, 16.0 mmol) 及三乙胺 (5.3 mL, 38.4 mmol) 於二氯甲烷 (180 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-氯丙醯氯 (2.3 mL, 24.0 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。隨後添加二氯甲烷，且有機相用 NaHCO₃ 飽和溶液洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物 (6.6 g)。HPLC 滯留時間：4.37 min；MS：297 (M+H-100)。

【0268】 步驟 2. 標題化合物：使用乾冰/丙酮浴將在步驟 1 中獲得之粗產物於 THF (280 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C。在添加第三丁醇鉀溶液 (25 mL, 1 M, 於 THF 中, 25 mmol) 之後，在 -78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著在 -30°C 下攪拌 4 小時。隨後添加 NaHCO₃ 飽和溶液且用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (4.56 g, 就 2 個步驟而言之 79% 產率)。HPLC 滯留時間：4.23 min；MS：361 (M+H)。

【0269】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 3B-3F：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
3B		3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2A	3.85	347
3C		2-((苯甲氧基)甲基)-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2A	4.96	467
3D		4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2G	4.14	409
3E		4-(2-氟苯基)-2-異丙基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2G	5.13	407
3F		4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2G	4.39	379.1

中間物 3G：3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0270】 步驟 1. 4-((2-氯乙醯胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：向中間物 2M (1.0 g, 4.34 mmol) 於乙酸乙酯 (9 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (1.67 g, 12.11 mmol) 於水 (7 mL) 中之溶液。在冷卻至 0°C 之後，逐滴添加氯乙醯氯 (0.47 mL, 5.91 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，分離各層且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物 (1.1 g)。HPLC 滯留時間：2.90 min；MS：207 (M+H-100)。

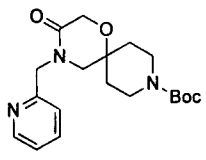
【0271】 步驟 2. 標題化合物：經 1 小時向回流下加熱的第三丁醇鉀

(7.16 mL, 1 M, 於 THF 中, 7.16 mmol) 於 THF:第三丁醇 2.3:1 之混合物 (25 mL) 中之溶液中逐滴添加步驟 1 中獲得之粗產物於 THF (20 mL) 中之溶液。將反應混合物冷卻至室溫且攪拌隔夜。於真空中移除溶劑, 添加水至殘餘物中且用乙酸乙酯萃取因此獲得之混合物。有機相經 MgSO₄ 脫水, 過濾且在真空下濃縮, 得到標題化合物 (0.87 g, 就 2 個步驟而言之 74%產率)。HPLC 滯留時間: 2.88 min; MS: 215 (M+H-56)。

【0272】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 3H-3K:

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
3H		2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	2M	3.16	229
3I		9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2N	2.80	275
3J		2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2N	3.13	289
3K		9-苄甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2O	2.58	261

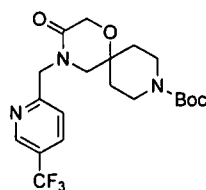
中間物 3L: 3-側氧基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0273】 在 0°C 下向中間物 2Q (0.5 g, 1.56 mmol) 及三乙胺 (0.65 mL, 4.67 mmol) 於二氯甲烷 (44 mL) 中之溶液中逐滴添加氯乙醯氯 (0.19 g,

1.71 mmol) 於二氯甲烷 (9 mL) 中之溶液且在該溫度下攪拌反應混合物 2 小時。添加 NaHCO_3 飽和溶液且用二氯甲烷萃取水相兩次。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥。殘餘物溶解於第三丁醇 (24 mL) 中且加熱至 50°C 。添加粉末狀 KOH (3.02 g, 34.7 mmol) 且在 50°C 下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑且將殘餘物放入水及乙酸乙酯中。用乙酸乙酯反萃取水相。合併有機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (306 mg, 52% 產率)。HPLC 滯留時間: 3.43 min; MS: 362 (M+H)。

中間物 3M: 3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯

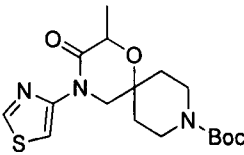


【0274】 向中間物 3G (0.97 g, 3.59 mmol) 於無水 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 NaH (362 mg, 60 wt%, 於礦物油中, 8.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘，隨後添加 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽 (0.92 g, 3.95 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後添加水至反應混合物中且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (561 mg, 36% 產率)。HPLC 滯留時間: 4.22 min; MS: 374 (M+H-56)。

【0275】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 3N-3Q:

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
3N		4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	3G	3.91	396
3O		4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	3H	3.98	394
3P		2-甲基-3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	3H	4.41	388 (M+H-56)
3Q		4-((6-(二(第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	3G	4.90	477 (M+H-100)

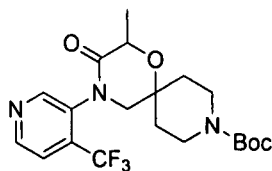
中間物 3R: 2-甲基-3-側氧基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0276】 在氫氣氛圍下在 110℃ 下加熱中間物 3H (500 mg, 1.76 mmol)、K₃PO₄ (747 mg, 3.52 mmol)、CuI (33 mg, 0.176 mmol)、反-1,2-環己二胺 (0.042 mL, 0.352 mmol) 及 4-溴噻唑 (0.19 mL, 2.11 mmol) 於無水 1,4-二氧雜環己烷 (5 mL) 中之混合物隔夜。冷卻粗反應物且添加乙酸乙酯及水。分離各相且用乙酸乙酯反萃取水相。合併之有機相經 MgSO₄ 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4)

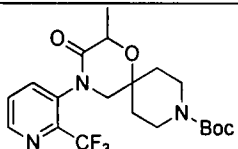
純化殘餘物，得到標題化合物（270 mg，41%產率）。HPLC 滯留時間：4.16 min；MS：312（M+H-56）。

中間物 3S：2-甲基-3-側氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯

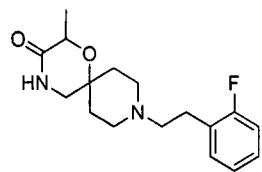


【0277】 在氬氣氛圍下在 110°C 下加熱中間物 3H（1.00 g，3.52 mmol）、Cs₂CO₃（1.49 g，7.74 mmol）、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)（161 mg，0.176 mmol）、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃（173 mg，0.299 mmol）及 3-溴-4-(三氟甲基)吡啶（0.954 g，4.22 mmol）於無水 1,4-二氧雜環己烷（28 mL）中之混合物隔夜。冷卻之後，濾出固體且將反應混合物濃縮至乾燥。再添加 Cs₂CO₃（1.49 g，7.74 mmol）、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)（161 mg，0.176 mmol）、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃（173 mg，0.299 mmol）、3-溴-4-(三氟甲基)吡啶（0.397 g，1.76 mmol）及無水 1,4-二氧雜環己烷（28 mL）。在氬氣氛圍下在 110°C 下再攪拌一天之後，濾出固體且將溶劑蒸發至乾燥。同樣，再添加 Cs₂CO₃（1.49 g，7.74 mmol）、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)（161 mg，0.176 mmol）、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃（173 mg，0.299 mmol）、3-溴-4-(三氟甲基)吡啶（0.410 g，1.81 mmol）及無水 1,4-二氧雜環己烷（28 mL）。在 110°C 下攪拌混合物隔夜。濾出固體，且在真空下濃縮反應混合物。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（627 mg，41%產率）。HPLC 滯留時間：4.25 min；MS：374（M+H-56）。

【0278】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 3T：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
3T		2-甲基-3-側氧基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯	3H	4.3	374 (M+H-56)

中間物 3U：9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

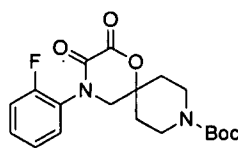


【0279】 步驟 1：2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮三氟乙酸酯. 向中間物 3H (0.80 g，2.8 mmol) 於二氯甲烷 (8 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (2.2 mL，28.0 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。蒸發溶劑至乾燥，得到粗產物形式之標題化合物 (1.54 g，54 wt% 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：0.30 min；MS：185 (M+H)。

【0280】 步驟 2：在 80℃ 下在密封管中加熱步驟 1 中獲得之粗產物 (1.54 g，54 wt%，2.78 mmol)、甲磺酸 2-氟苯乙酯 (如 WO2008105497 實施例 88-步驟 1 中所述製備) (1.03 g，4.74 mmol) 及 K₂CO₃ (1.93 g，13.9 mmol) 於乙腈 (23 mL) 中之混合物隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (513 mg，60% 產率)。HPLC 滯留時間：3.22 min；MS：307 (M+H)。

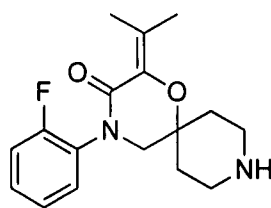
中間物 4：4-(2-氟苯基)-2,3-二側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-

甲酸第三丁酯



【0281】 向 0°C 下的中間物 2G (2.0 g, 6.16 mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (0.038 g, 0.308 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (3.18 mL, 22.8 mmol)。在 0°C 下攪拌 10 分鐘之後，經 3 小時逐滴添加乙二醯氯 (0.783 mL, 9.25 mmol) 於二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液。在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時，接著添加冰。分離有機層且用水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到呈粗產物形式之標題化合物 (2.5 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：3.94 min；MS：323 (M+H-56)。

中間物 5A：4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

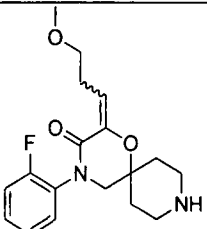
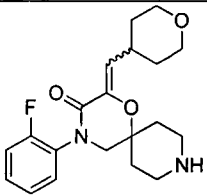


【0282】 步驟 1. 4-(2-氟苯基)-2-羥基-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮：向中間物 4 (1.0 g, 2.64 mmol) 於無水四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂溶液 (2.1 mL, 2 M, 於 THF 中, 4.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 40 分鐘，隨後添加 NH_4Cl 飽和溶液且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物 (0.918 g, 82% 產率)，其不經進一步純化即用

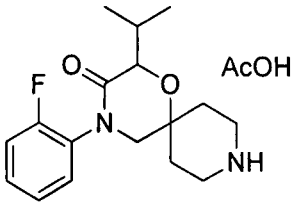
於下一步驟。HPLC 滯留時間：4.62 min；MS：405 (M+H-OH)。

【0283】 步驟 2.標題化合物：在 0℃下向步驟 1 中獲得之粗產物於 DCM (18 mL) 中之溶液中添加三氟化硼合二乙醚 (2.40 mL, 22.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加冰，且用 1 M NaOH 水溶液將所得混合物鹼化至 pH 9 且用二氯甲烷萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到粗產物形式之標題化合物(0.666 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。HPLC 滯留時間：2.69 min；MS：305 (M+H)。

【0284】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 5B-5C：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
5B		4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亞丙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4	2.48	335
5C		4-(2-氟苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4	2.61	361

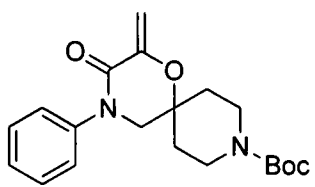
中間物 6: 4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮乙酸酯



【0285】 在 50℃下在 4 巴 H₂下加熱中間物 5A (0.350 g, 1.15 mmol)、

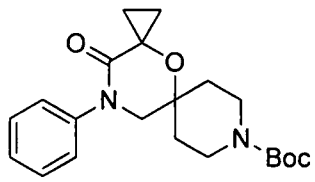
AcOH (0.13 mL, 2.30 mmol) 及鈹 (55 mg, 10% wt, 鈹/木炭) 於甲醇 (11.5 mL) 中之混合物 3 天。隨後，再添加鈹 (100 mg, 10% wt, 鈹/木炭)，且在 60°C 下在 4.5 巴 H₂ 下加熱反應混合物。在 2 天之後，濾出固體且於真空中移除溶劑，得到粗產物形式之標題化合物 (0.438 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：2.79 min；MS：307 (M+H)。

中間物 7：2-亞甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0286】 使用乾冰/丙酮浴將中間物 3C (1.278 g, 2.74 mmol) 於 THF (46 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C。在添加第三丁醇鉀溶液 (3.0 mL, 1 M, 於 THF 中, 3.0 mmol) 之後，在 -30°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。添加 NH₄Cl 飽和溶液且用乙酸乙酯萃取水相。有機相經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.577 mg, 59% 產率)。HPLC 滯留時間：4.41 min；MS：359 (M+H)。

中間物 8A：13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-甲酸第三丁酯



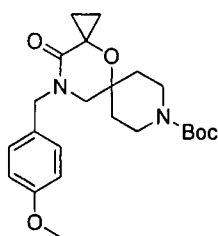
【0287】 向三甲基氧化銻碘 (0.645 g, 2.93 mmol) 及 NaH (0.117 g,

60 wt%，於礦物油中，2.93 mmol）於 DMSO（3 mL）中之懸浮液中逐滴添加中間物 7（0.700 g，1.95 mmol）於 DMSO（3 mL）中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，隨後在 50°C 下加熱 2 小時。在冷卻至室溫之後，緩慢添加冰，且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。合併有機相，用水洗滌，經 MgSO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（0.191 mg，26%產率）。HPLC 滯留時間：4.39 min；MS：373（M+H）。

製備中間物 8A 之替代方法：

【0288】 在氫氣氛圍下在 110°C 下加熱中間物 8E（200 mg，0.67 mmol）、 K_3PO_4 （286 mg，1.35 mmol）、 CuI （33 mg，0.67 mmol）、反-1,2-環己二胺（0.081 mL，0.67 mmol）及碘苯（0.09 mL，0.81 mmol）於無水 1,4-二氧雜環己烷（4 mL）中之混合物隔夜。冷卻粗反應物且添加乙酸乙酯及水。分離各相且用乙酸乙酯反萃取水相。合併之有機相經 MgSO_4 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（185 mg，73%產率）。HPLC 滯留時間：4.42 min；MS：373（M+H）。

中間物 8B: 12-(4-甲氧苯甲基)-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-甲酸第三丁酯

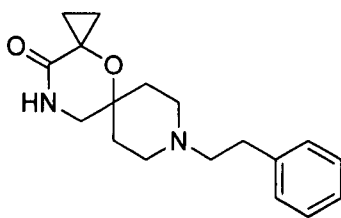


【0289】 步驟 1. 4-((2-溴-4-氯-N-(4-甲氧苯甲基丁醯胺基)甲基)-4-羥基

哌啶-1-甲酸第三丁酯：在 0°C 下向中間物 2P (9.94 g, 28.4 mmol) 及三乙胺 (9.5 mL, 68.1 mmol) 於二氯甲烷 (500 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-溴-4-氯丁醯氯 (如 US6114541A1 (2000) 實施例 1 中所述製備) (9.35 g, 20.2 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液。在 0°C 下攪拌反應混合物 3 小時。添加二氯甲烷及 NaHCO₃ 飽和水溶液且分離各相。用二氯甲烷反萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物 (17.6 g, 粗產物)。HPLC 滯留時間：4.82 min；MS：435 (M+H-100)。

【0290】 步驟 2. 標題化合物：在氮氣下將步驟 1 中獲得之粗產物 (14.8 g, 27.7 mmol) 於 THF (185 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。在添加第三丁醇鉀溶液 (111 mL, 1 M, 於 THF 中, 111 mmol) 之後，在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時。隨後添加 NH₄Cl 飽和溶液，且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇：二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (5.51 g, 就 2 個步驟而言之 48% 產率)。HPLC 滯留時間：4.46 min；MS：417 (M+H)。

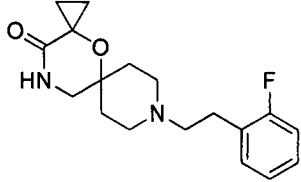
中間物 8C：8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮



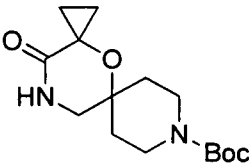
【0291】 在室溫下攪拌實施例 109 (自由鹼) (0.170 g, 0.404 mmol) 及 CAN (0.568 g, 1.21 mmol) 於乙腈-水 1:1 混合物 (5 mL) 中之混合物 7 小時。將 Na₂CO₃ 飽和溶液添加至反應混合物中且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由

經由酸性離子交換樹脂濾筒(SCX)之洗提純化殘餘物，得到標題化合物(106 mg，88%產率)。HPLC 滯留時間：3.31 min；MS：301 (M+H)。

【0292】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 8D：

中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
8D		8-(2-氟苯乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	實施例 149	3,41	319

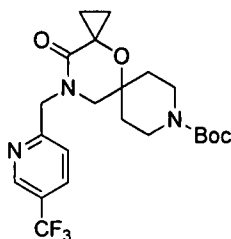
中間物 8E：13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-甲酸第三丁酯



【0293】 步驟 1. 4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮三氟乙酸酯：在密封管中在 80°C 下攪拌中間物 8B (1.78 g，4.26 mmol) 於 TFA (20 mL) 中之溶液 4 天。將反應混合物濃縮至乾燥且添加水至殘餘物中。用乙醚洗滌酸性水相，將其丟棄。蒸發水層至乾燥，得到標題化合物 (1.17 g，88%產率)。HPLC 滯留時間：0.33 min；MS：197 (M+H)。

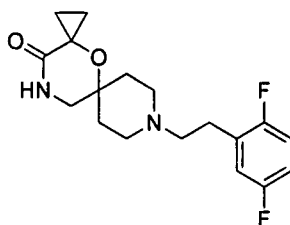
【0294】 步驟 2.標題化合物：在室溫下攪拌步驟 1 中獲得之粗產物及二碳酸二第三丁酯 (1.40 g，6.40 mmol) 於 1,4-二氧雜環己烷 (40 mL) 及 1 M NaOH 水溶液 (10 mL) 之混合物中之溶液隔夜。添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物(0.872 mg，78%產率)。HPLC 滯留時間：3.29 min；MS：297(M+H)。

中間物 8F：13-側氧基-12-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-甲酸第三丁酯



【0295】 在室溫下向中間物 8E (0.400 g, 1.35 mmol) 於無水 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 NaH (135 mg, 60 wt%, 於礦物油中, 3.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後逐滴添加 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽 (0.344 g, 1.485 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。再添加 NaH 及烷基化劑且在室溫下攪拌反應物隔夜以使反應完成。添加水至反應混合物中且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度環己烷至乙酸乙酯:環己烷 (1:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (290 mg, 47%產率)。HPLC 滯留時間: 4.66 min; MS: 456 ($\text{M}+\text{H}$)。

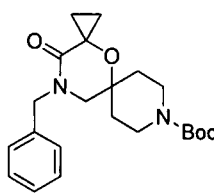
中間物 8G：8-(2,5-二氟苯乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮



【0296】 根據針對中間物 3U 所述之程序, 使用中間物 8E 作為起始物質製備中間物 8G。HPLC 滯留時間: 4.51 min; MS: 337 ($\text{M}+\text{H}$)。

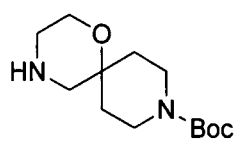
中間物 8H：12-(苯甲基)-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三

烷-8-甲酸第三丁酯



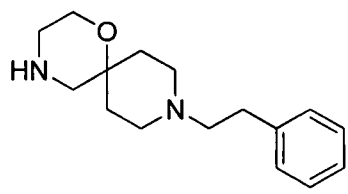
【0297】 根據針對中間物 8B 所述之程序，使用中間物 2R 作為起始物質製備中間物 8H。HPLC 滯留時間：4.69 min；MS：387 (M+H)。

中間物 9A：1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0298】 在室溫下向中間物 3G (1.50 g, 5.55 mmol) 於 THF (19 mL) 中之溶液中逐滴添加硼烷-二甲硫複合物 (1.67 mL, 16.6 mmol)。在 55°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後將其冷卻至室溫。逐滴添加 MeOH 且在真空下濃縮溶劑。將獲得之殘餘物溶解於甲醇 (20 mL) 中，添加 *N,N*-二甲基乙二胺 (3.0 mL, 28.3 mmol) 且在回流下攪拌混合物隔夜。在冷卻至室溫之後，在真空下移除揮發物，且藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.928 g, 65%產率)。HPLC 滯留時間：2.91 min；MS：257 (M+H)。

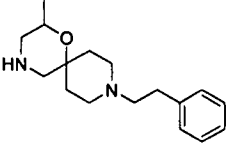
中間物 9B：9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



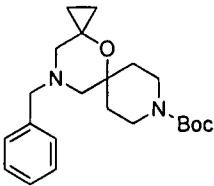
【0299】 向中間物 3I (1.25 g, 4.56 mmol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁溶液 (18.2 mL, 1 M, 於 THF 中, 18.2 mmol) 且在 50

℃下攪拌反應混合物隔夜。隨後，添加 1 M NaOH 水溶液，且用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮，得到標題化合物（1.10 g，84%產率）。HPLC 滯留時間：2.67 min；MS：261（M+H）。

【0300】 此方法用於使用適合之起始物質製備中間物 9C：

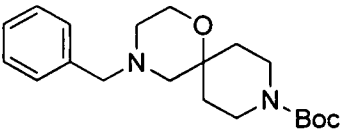
中間物	結構	化學名稱	起始物質	滯留時間 (min)	MS (M+H)
9C		2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷	3J	3.00	275

中間物 9D：12-苯甲基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-甲酸第三丁酯



【0301】 根據針對中間物 9A 所述之程序，使用中間物 8H 作為起始物質製備中間物 9D。HPLC 滯留時間：5.80 min；MS：373（M+H）。

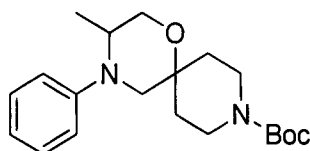
中間物 10：4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



【0302】 向中間物 9A（0.311 g，1.21 mmol）及苯甲醛（0.15 mL，1.45 mmol）於 THF（8 mL）中之溶液中添加乙酸（0.15 mL，2.67 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物 15 分鐘，且在 30 分鐘之時段期間分 3 份添加三乙醯氧基硼氫化鈉（0.77 g，3.63 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水，藉由添加濃 NH₃ 將混合物之 pH 調節至 9 且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併

有機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（350 mg，83%產率）。HPLC 滯留時間：5.36 min；MS：347（M+H）。

中間物 11：3-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯

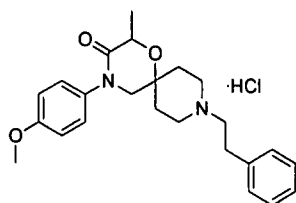


【0303】 步驟 1. 3-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-烯-9-甲酸第三丁酯：向 -10°C 下冷卻的中間物 3B（0.150 g，0.43 mmol）於無水四氫呋喃（2.5 mL）中之溶液中添加四氯化鋇（0.100 g，0.43 mmol）。在 -10°C 下在 N_2 氛圍下攪拌混合物 30 分鐘。隨後，逐滴添加溴化甲基鎂溶液（0.72 mL，3 M，於二乙醚中，2.16 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物 6 小時，隨後添加 2 M NaOH 水溶液且經由矽藻土墊過濾混合物。水相用乙酸乙酯萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物（0.107 g，72%產率），其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：5.58 min；MS：345（M+H）。

【0304】 步驟 2. 標題化合物：在室溫下在 3 巴 H_2 下攪拌步驟 1 中獲得之粗產物（0.107 g，0.31 mmol）及鈀（11 mg，10% wt，鈀/木炭）於乙醇（2 mL）中之混合物隔夜。再添加鈀（11 mg，10% wt，鈀/木炭）且再次在室溫下在 3 巴 H_2 下攪拌反應混合物隔夜。濾出固體且於真空中移除溶劑，得到粗產物形式之標題化合物（78 mg，72%產率），其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：5.30 min；MS：347（M+H）。

實施例之合成

實例 1: 4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



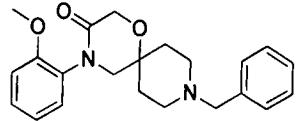
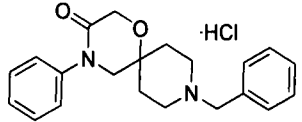
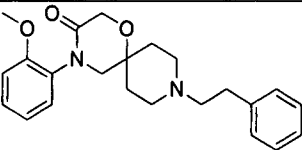
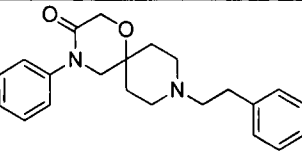
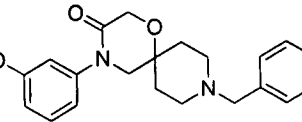
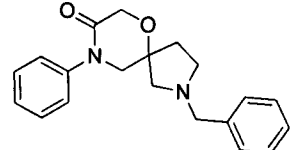
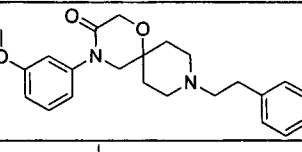
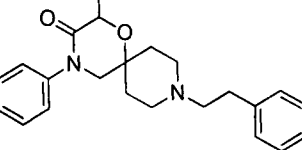
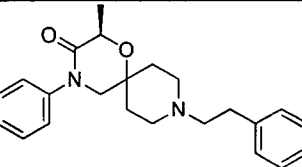
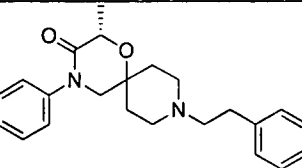
【0305】 步驟 1. 2-氯-N-((4-羥基-1-苯乙基哌啶-4-基)甲基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺：在 0°C 下向中間物 2E (0.266 g, 0.78 mmol) 及三乙胺 (0.26 mL, 1.88 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-氯丙醯氯 (0.11 mL, 1.17 mmol)。隨後，在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時。隨後添加 NaHCO₃ 飽和溶液且用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物 (0.296 g, 88% 產率)。HPLC 滯留時間：4.05 min；MS：431.1 (M+H)。

【0306】 步驟 2. 標題化合物：使用乾冰/丙酮浴將步驟 1 中獲得之粗產物 (296 mg, 0.69 mmol) 於 THF (12 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C。在添加第三丁醇鉀溶液 (1.03 mL, 1 M, 於 THF 中, 1.03 mmol) 之後，在 -30°C 下攪拌反應混合物 2 小時。隨後添加水，且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮，得到標題化合物 (251 mg, 93% 產率)。HPLC 滯留時間：4.10 min；MS：395.2 (M+H)。

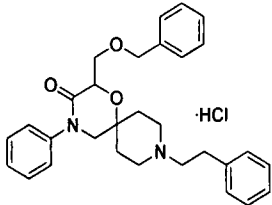
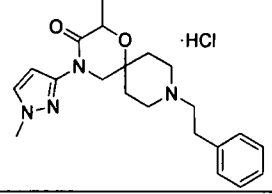
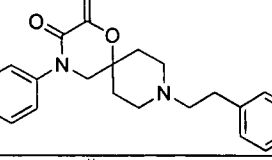
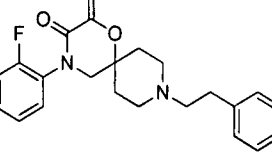
【0307】 步驟 3. 製備鹽酸鹽：向自由鹼 (50 mg, 0.13 mmol) 於無水二乙醚 (1 mL) 中之溶液中添加 HCl (2 M 溶液，於二乙醚中, 0.063 mL, 0.13 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 1 小時。過濾固體且於真空中乾燥，得

到對應 HCl 鹽（37 mg，68%產率）。HPLC 滯留時間：4.08 min；MS：395.2（M+H）。

【0308】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 2-22：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
2		9-苯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.90（方法 B）	367.1
3		9-苯甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.86（方法 B）	337.1
4		4-(2-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.91（方法 B）	381.2
5		9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.88（方法 B）	351.2
6		9-苯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.01（方法 B）	367.2
7		2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮	3.77	323.1
8		4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.86	381.2
9		2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.10	365.2
10a		(R)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (1*)	4.10	365.2
10b		(S)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (1*)	4.10	365.2

11		2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.85	395.2
12a		(S)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮 (2*)	3.85	395.2
12b		(R)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮 (2*)	3.85	395.2
13		2-乙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.45	379.2
14		2-(3-侧氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸甲酯盐酸盐	4.08	423.2
15		4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.16	395.2
16		9-苯甲基-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.09	351.2
17		2-异丙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.96	393.2
18		2,2-二甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	5.03	379.2

19		2-((苯甲氧基)甲基)-9-苄基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.95	471.2
20		2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.74	369.2
21		2-亞甲基-9-苄基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*)	4.46	363.1
22		4-(2-氟苯基)-2-亞甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*)	4.53	381.1

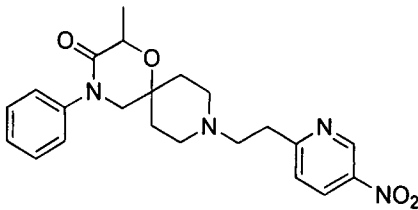
當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

1*. 藉由手性製備型 HPLC 自前述實施例獲得：管柱：Chiralpak IA；溫度：環境；流速：0.9 mL/min；移動相：正庚烷/（IPA+2% DEA）95/5 v/v

2*. 藉由手性製備型 HPLC 自前述實施例獲得：管柱：Chiralpak ASH；溫度：環境；流速：0.8 mL/min；移動相：正庚烷/EtOH 90/10 v/v

3*. 以製備對應 2-甲氧基甲基衍生物時之反應條件下之副產物形式獲得

實施例 23：2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0309】 步驟 1：2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮三氟乙酸酯. 向中間物 3A（3.57 g，9.90 mmol）於二氯甲烷（35 mL）中之溶液中添加三氟乙酸（7.8 mL，99.0 mmol），且使反應混合物回流 5 小時。蒸發溶劑至乾燥，得到粗產物形式之標題化合物（7.1 g，53 wt%，定量產率），其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：1.94 min；MS：261

(M+H)。

【0310】 步驟 2：2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮。步驟 1 中獲得之粗產物（0.519 g，53 wt%，0.72 mmol）溶解於二氯甲烷中且用 1 M NaOH 水溶液將其洗滌三次。用二氯甲烷反萃取合併之水相。合併有機相，用水洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且在真空下濃縮，得到粗產物形式之標題化合物（0.207 g，定量產率）。HPLC 滯留時間：1.91 min；MS：261（M+H）。

【0311】 步驟 3：標題化合物：在 140℃ 下在微波照射下加熱步驟 2 中獲得之化合物（0.095 g，0.365 mmol）及 3-硝基-6-乙烯吡啶（與 WO2009/32667 實施例 40.C 中所述類似地製備）（0.071 g，0.474 mmol）於異丙醇（1 mL）中之溶液 15 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且蒸發溶劑至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（90 mg，60%產率）。HPLC 滯留時間：3.51 min；MS：411.2（M+H）。

【0312】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 24-32：

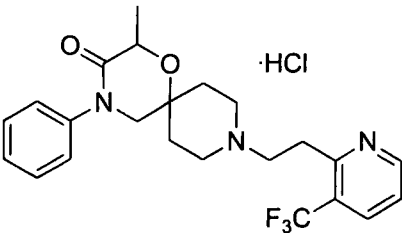
實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
24		4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.61	429.2
25		4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(3-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.62	429.2
26		2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.75	367.1

27		2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.59	411.2
28		2-甲基-4-苯基-9-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.99	434.1
29		9-(2-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.04	381.2
30		9-(2-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	2.57	381.2
31		4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (*1)	4.22	452.2
32		9-(2-(2-胺基吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (*1)	2.92	381.1

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

*1. 在 180℃ 下在丁醇中進行反應。

實施例 33：2-甲基-4-苯基-9-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



【0313】 在 120℃ 下在密封管中在氬氣下加熱實施例 23 之步驟 2 中獲得之粗產物 (0.060 g, 0.231 mmol) 及 3-三氟甲基-2-乙烯吡啶 (與應用化學國際版 (Angewandte Chemie-International Edition), 2013, 第 52 卷, 第 37

期，第 9755 頁中所述類似地製備) (0.068 g，0.393 mmol) 於 2-甲氧基乙醇 (1.1 mL) 中之溶液 1 天。使反應混合物冷卻至室溫且蒸發溶劑。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (41 mg，41%產率)。

【0314】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0315】 HPLC 滯留時間：3.92 min；MS：434.0 (M+H)。

【0316】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 34-50：

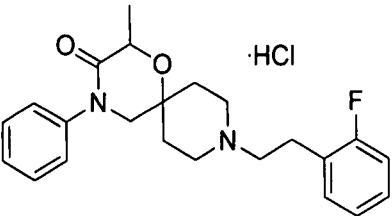
實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
34		2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.98	434.0
35		9-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.27	396.1
36		6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)菸鹼甲腈鹽酸鹽	3.30	391.0
37		9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.68	400.1
38		9-(2-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.72	400.1
39		4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.49	457.2
40		2-甲基-4-苯基-9-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.05	434.2

41		2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)異菸鹼甲腈	3.25	391.2
42		9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.05	450.2
43		2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.69	480.2
44		9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.76	469.1
45		9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.99	483.2
46		9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.46	433.1
47		9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.24	417.2
48		9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.53	453.2
49		4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.92	467.2
50		9-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.58	400.1

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。



實施例 51：9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



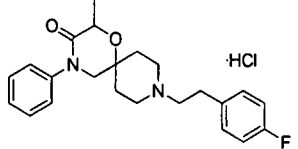
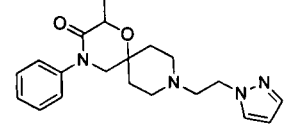
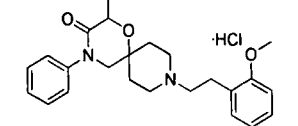
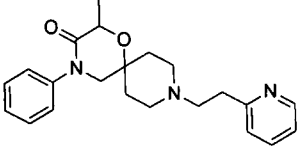
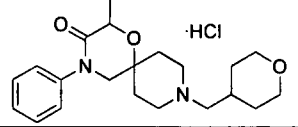
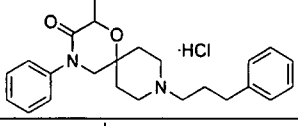
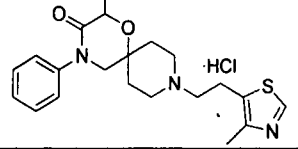
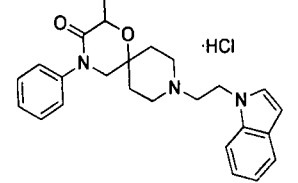
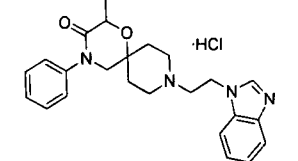
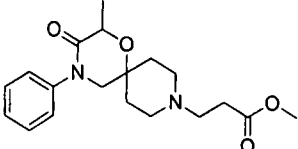
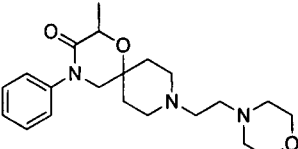
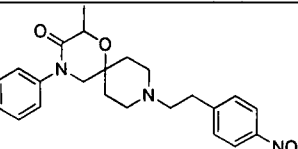
【0317】 在 80℃下在密封管中加熱實施例 23 之步驟 1 中獲得之粗產物（0.326 g，61 wt%，0.534 mmol）、1-(2-溴乙基)-2-氟苯（0.075 mL，0.534 mmol）、碘化鈉（0.048 g，0.321 mmol）及 K₂CO₃（0.369 g，2.671 mmol）於乙腈（4 mL）中之混合物隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:9）純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物（148 mg，72%產率）。

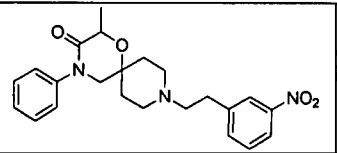
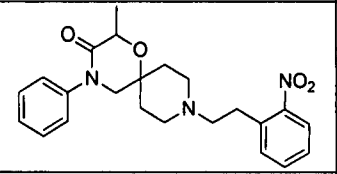
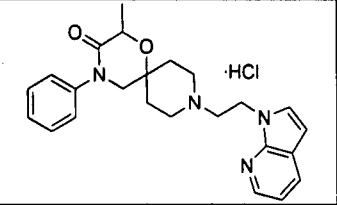
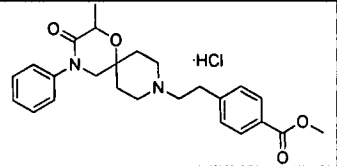
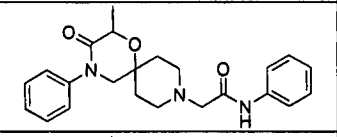
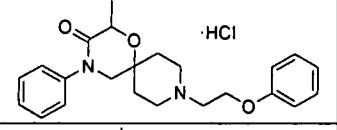
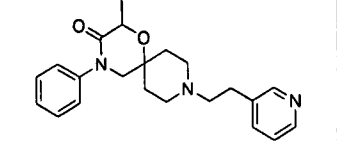
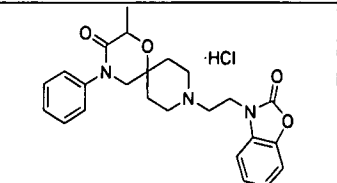
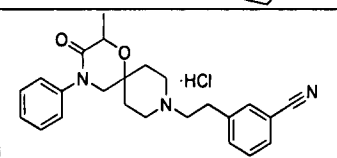
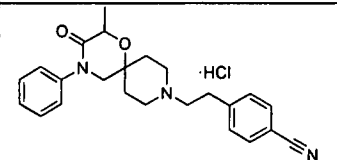
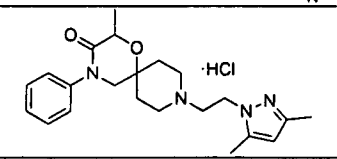
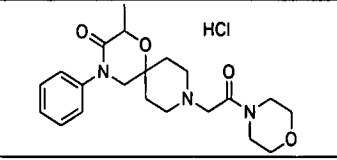
【0318】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

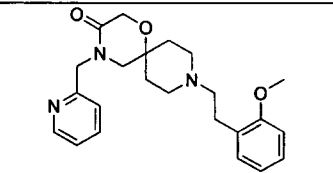
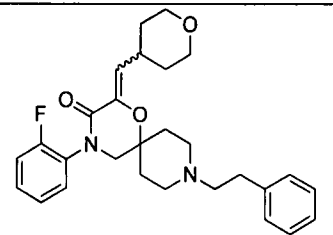
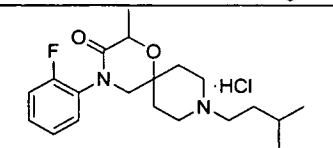
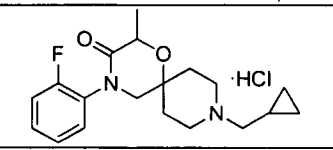
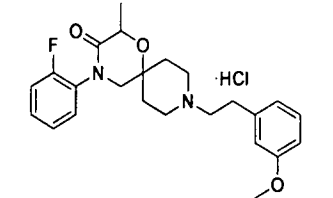
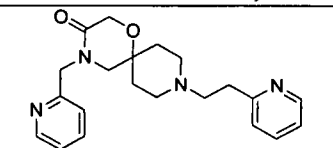
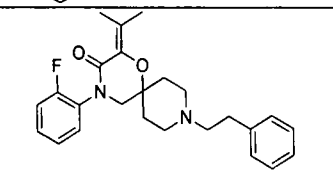
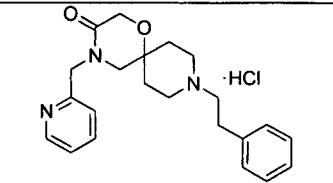
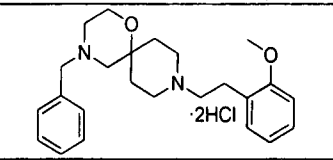
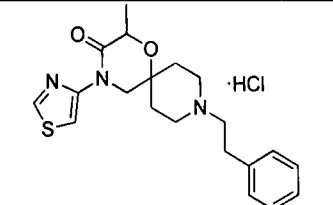
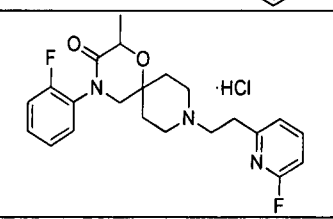
【0319】 HPLC 滯留時間：4.32 min；MS：383.2（M+H）。

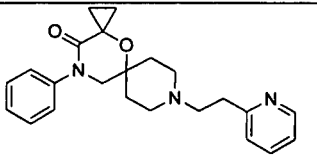
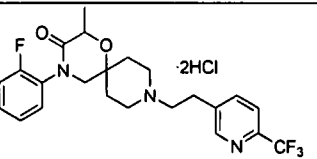
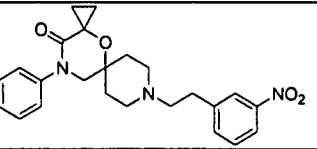
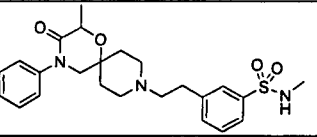
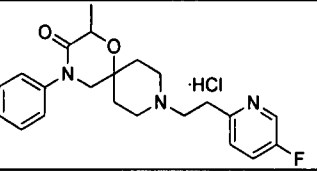
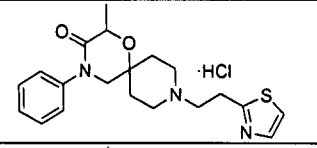
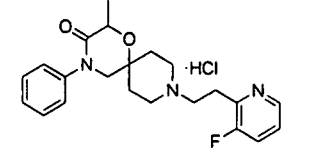
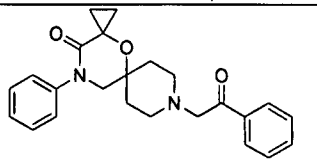
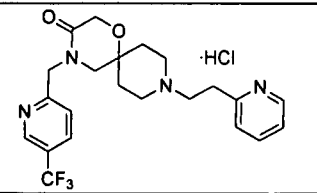
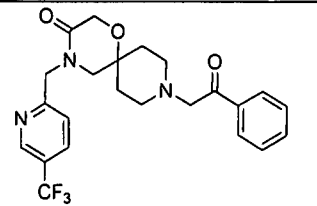
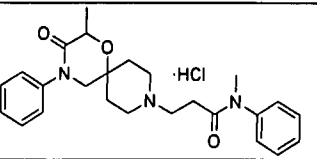
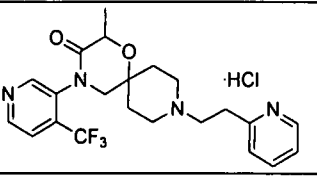
【0320】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 52-148：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
52		9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.65	381.2
53		2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.19	371.1
54		9-(3-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.31	383.2

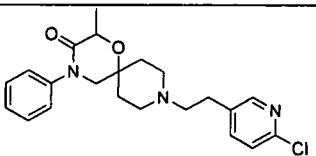
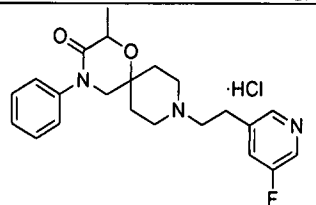
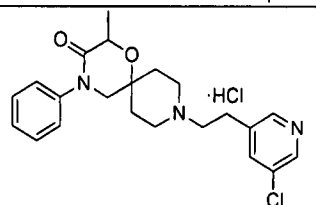
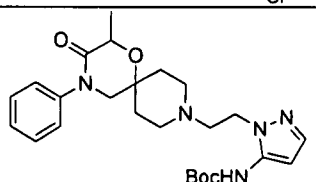
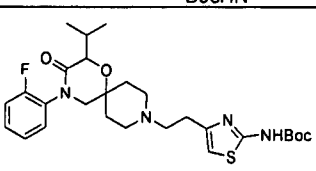
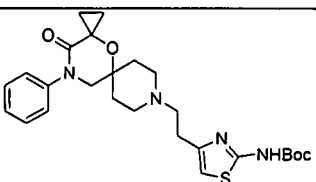
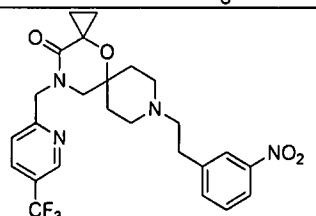
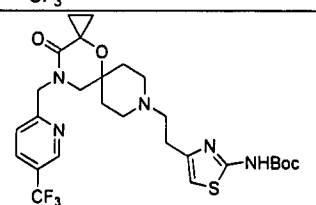
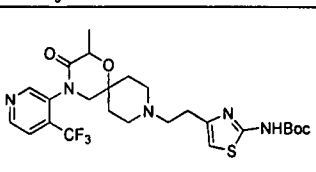
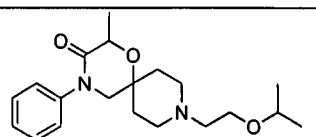
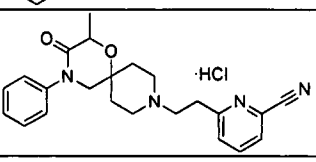
55		9-(4-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧 杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐 酸盐	4.26	383.1
56		9-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4- 苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一 烷-3-酮	3.06	355.2
57		9-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-4-苯基 -1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3- 酮盐酸盐	4.18	395.2
58		2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙 基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷 -3-酮	3.12	366.2
59		2-甲基-4-苯基-9-((四氢-2H-哌喃-4- 基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十 一烷-3-酮盐酸盐	3.21	359.2
60		2-甲基-4-苯基-9-(3-苯丙基)-1-氧杂 -4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸 盐	4.29	379.2
61		2-甲基-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙 基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5] 十一烷-3-酮盐酸盐	3.41	386.1
62		9-(2-(1H-吲哚-1-基)乙基)-2-甲基-4- 苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一 烷-3-酮盐酸盐	4.54	404.2
63		9-(2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2- 甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.48	405.2
64		3-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂 -4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸 甲酯	3.11	347.1
65		2-甲基-9-(2-(N-吗啉基)乙基)-4-苯基 -1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3- 酮	2.74	374.2
66		2-甲基-9-(4-硝基苯乙基)-4-苯基-1- 氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.26	410.2

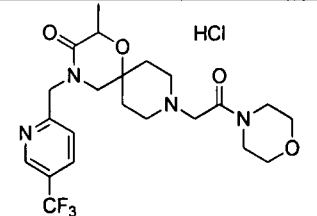
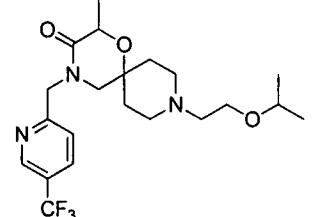
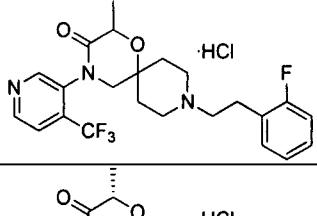
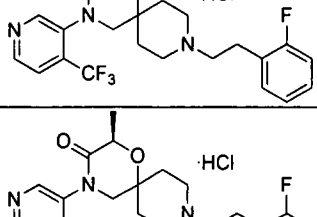
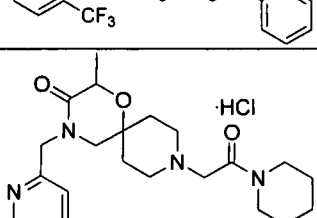
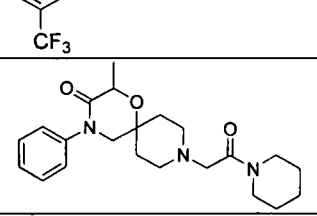
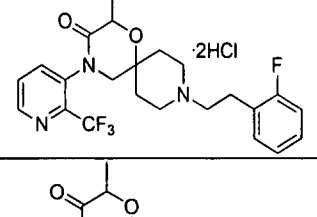
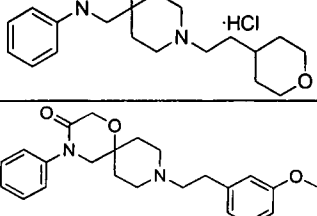
67		2-甲基-9-(3-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.20	410.2
68		2-甲基-9-(2-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.18	410.1
69		9-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.89	405.2
70		4-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸甲酯盐酸盐	4.12	423.2
71		2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基乙酰胺	3.88	394.2
72		2-甲基-9-(2-苯氧乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.15	381.2
73		2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.13	366.2
74		3-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮盐酸盐	3.88	422.1
75		3-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈盐酸盐	3.95	390.2
76		4-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈盐酸盐	3.91	390.2
77		9-(2-(3,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.47	383.2
78		2-甲基-9-(2-(N-吗啉基)-2-侧氧乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	2.8	388.2

79		9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.43	396.2
80		4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.62	465.2
81		4-(2-氟苯基)-9-異戊基-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.00	349.2
82		9-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.18	333.2
83		4-(2-氟苯基)-9-(3-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.21	413.2
84		9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.54	367.2
85		4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	5.11	409.2
86		9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.37	366.2
87		4-苯甲基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽	4.80	381.2
88		2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.04	372.1
89		4-(2-氟苯基)-9-(2-(6-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.60	402.2

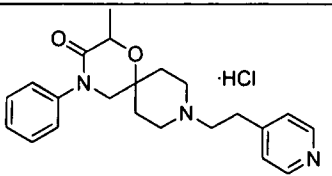
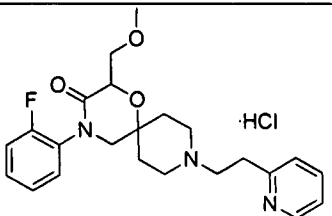
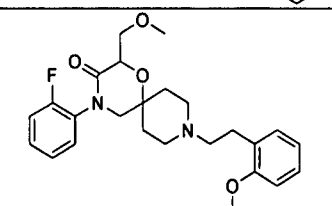
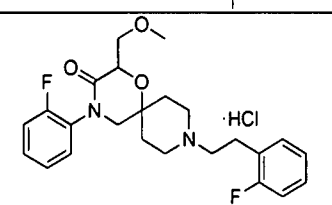
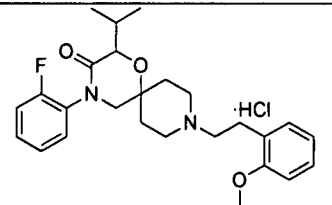
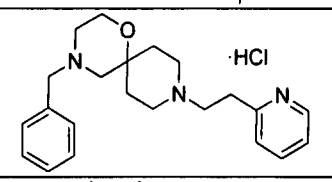
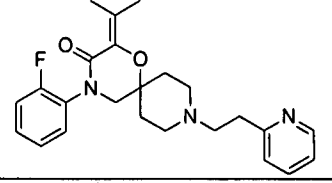
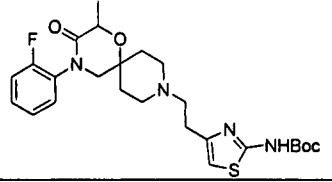
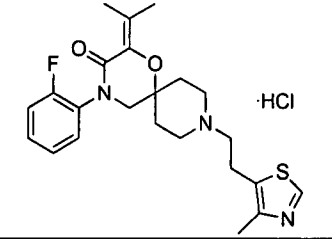
90		12-苯基-8-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4-氧 雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5]十三烷 -13-酮	3.29	378.2
91		4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲 基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮 雜螺[5.5]十一烷-3-酮二鹽酸鹽	4.18	452.2
92		8-(3-硝基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜 -8,12-二氮雜二螺[2.1.5]十三烷-13- 酮	4.36	422.2
93		<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯 基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷 -9-基)乙基)苯磺醯胺	3.46	458.2
94		9-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4- 苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一 烷-3-酮鹽酸鹽	3.29	384.1
95		2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻唑-2-基)乙 基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷 -3-酮鹽酸鹽	3.32	372.1
96		9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4- 苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一 烷-3-酮鹽酸鹽	3.42	384.2
97		8-(2-側氧基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧 雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5]十三烷 -13-酮	3.91	391.1
98		9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-((5-(三氟甲 基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮 雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.19	435.1
99		9-(2-側氧基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲 基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮 雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.87	448.1
100		<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基 -1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9- 基)- <i>N</i> -苯基丙磺醯胺鹽酸鹽	3.47	422.2
101		2-甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙 基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧 雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽 酸鹽	3.22	435.2

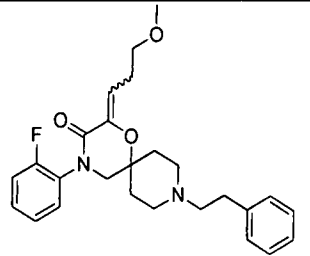
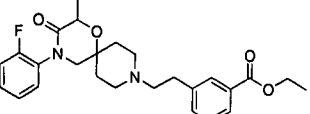
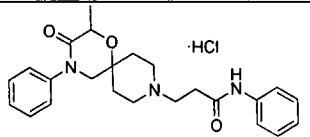
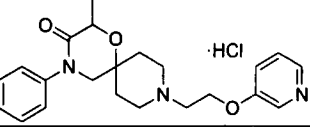
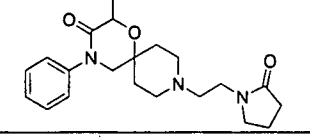
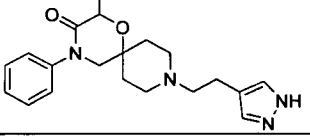
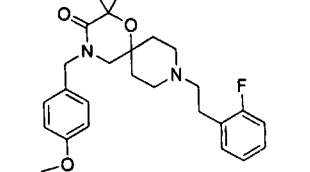
102		9-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.77	396.2
103		9-(3-硝基苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.19	479.1
104		4-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.27	381.2
105		4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.93	400.1
106		(4-(2-(3-侧氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯	4.100	556.2
107		<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺酰胺	3.39	458.0
108		4-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺酰胺	3.17	444
109		12-(4-甲氧苯基)-8-苯乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮盐酸盐	4.55	421.1
110		2-甲基-9-(2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.49	400
111		9-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.64	396.2
112		2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.01	434.2

113		9-(2-(6-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.72	400.1
114		9-(2-(5-氟吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.42	384.2
115		9-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.27	400.2
116		(1-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯	4.63	470.1
117		(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-异丙基-3-侧氧基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯	4.86	533.3
118		(4-(2-(13-侧氧基-12-苯基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯	4.30	499.2
119		8-(3-硝基苯乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	4.59	505.2
120		(4-(2-(13-侧氧基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯	4.51	582.2
121		(4-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯	4.19	556.2
122		9-(2-异丙氧乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.47	347.2
123		6-(2-(2-甲基-3-侧氧基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-2-吡啶盐盐酸盐	3.47	391.1

124		2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.17	471.2
125		9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.81	430.2
126		9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (5*)	4.35	452.2
127a		(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (6*)	4.22	452.2
127b		(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (6*)	4.22	452.2
128		2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.79	469.2
129		2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.49	386.2
130		9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮二鹽酸鹽	4.41	452.2
131		2-甲基-4-苯基-9-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (1*)	3.17	373.2
132		9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (2*)	3.75	381.2



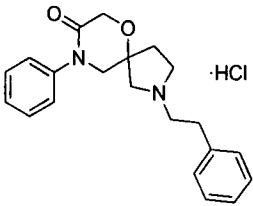
133		2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (2*)	3.10	366.1
134		4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (3*)	3.09	414.2
135		4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*)	4.09	443.2
136		9-(2-氟苯乙基)-4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (3*)	4.17	431.2
137		4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (3*)	5.04	441.2
138		4-苯甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽 (3*)	3.78	352.2
139		4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亞基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*)	3.99	410.1
140		(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (3*)	4.22	505.2
141		4-(2-氟苯基)-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (3*)	4.30	430.2

142		4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亞丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*)	4.53	439.2
143		3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸乙酯 (3*)	4.53	455.2
144		3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙醯胺鹽酸鹽 (3*) (4*)	3.57	408.2
145		2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽 (3*) (4*)	3.18	382.2
146		2-甲基-9-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*) (4*)	2.79	372.2
147		9-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (3*) (4*)	2.74	355.2
148		8-(2-氟苯乙基)-12-(4-甲氧基苯甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	4.64	439.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

- 1*. 使用二氧雜環己烷替代 ACN。
- 2*. 使用 DMF 替代 ACN。
- 3*. 使用 DIPEA 替代三乙胺。
- 4*. 使用二氯甲烷替代 ACN。
- 5* 替代地遵循實施例 218 中所描述之方法獲得
- 6* 藉由手性製備型 HPLC 自前述實施例獲得：管柱：Chiralpak ASH；溫度：環境；流速：0.8 mL/min；移動相：正庚烷/（EtOH+0.33% DEA）85/15 v/v

實施例 149：2-苯乙基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽



【0321】 步驟 1：9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮：在室溫下

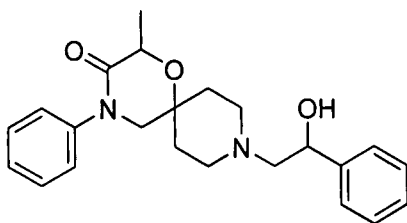
在 3 巴 H_2 下攪拌實施例 7 (0.124 g, 0.385 mmol) 及鈀 (12 mg, 10% wt, 鈀/木炭) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物 3 天。濾出固體且於真空中移除溶劑。使用新鮮催化劑及一滴 AcOH, 在室溫下在 3 巴 H_2 下攪拌混合物隔夜而使殘餘物受到第二氫化循環。濾出固體且於真空中移除溶劑, 得到粗產物形式之標題化合物, 其不經進一步純化即使用 (96 mg)。HPLC 滯留時間: 1.16 min; MS: 233.2 (M+H)。

【0322】 步驟 2: 標題化合物: 在 95°C 下在密封管中加熱步驟 1 中獲得之粗產物 (95 mg, 0.385 mmol)、(2-溴乙基)苯 (0.056 mL, 0.41 mmol) 及 DIPEA (0.184 mL, 1.06 mmol) 於 1,4-二氧雜環己烷 (3 mL) 中之混合物隔夜。添加水, 且用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物, 得到其自由鹼形式之標題化合物 (23 mg, 就 2 個步驟而言之 18%產率)。

【0323】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0324】 HPLC 滯留時間: 3.90 min; MS: 337.1 (M+H)。

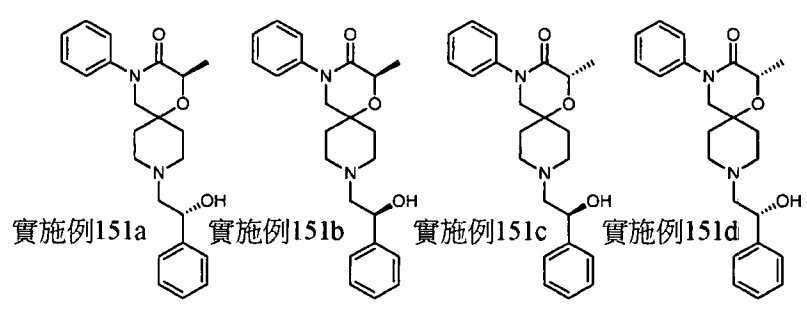
實施例 150: 9-(2-羥基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0325】 在室溫下攪拌實施例 23 之步驟 2 中獲得之粗產物 (0.200 g, 0.768 mmol)、2-苯基環氧乙烷 (0.088 mL, 0.768 mmol) 及蒙脫石 K (0.020 g)

之混合物 1 小時。添加乙醚 (0.4 mL) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加二乙醚，且濾出固體且用二氯甲烷洗滌。濾液經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到 4 種非對映異構體之混合物形式之標題化合物 (75 mg, 25% 產率)。HPLC 滯留時間: 3.73 min; MS: 381.2 ($\text{M}+\text{H}$)。

實施例 151a、151b、151c、151d：



【0326】 藉由手性製備型 HPLC 純化實施例 150，且分離四種非對映異構體，產生(*R*)-9-((*R*)-2-羥基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮(實施例 151a)、(*R*)-9-((*S*)-2-羥基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (實施例 151b)、(*S*)-9-((*S*)-2-羥基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5] 十一烷-3-酮 (實施例 151c) 及 (*S*)-9-((*R*)-2-羥基-2-苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮 (實施例 151d)。

手性 HPLC 之條件：

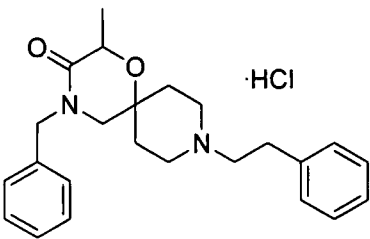
管柱：Chiralcel ODH

溫度：環境

流速：0.4 mL/min

移動相：正庚烷/IPA 50/50 v/v

實施例 152：4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



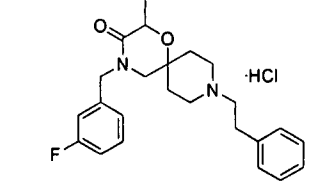
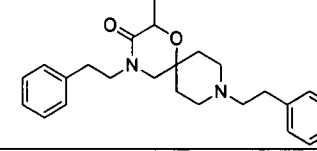
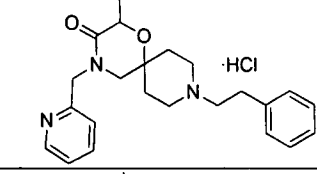
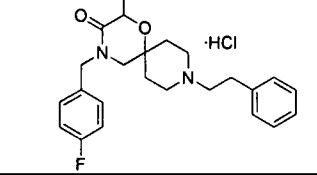
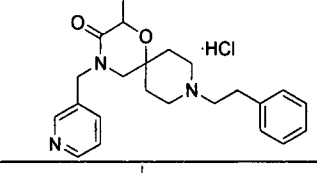
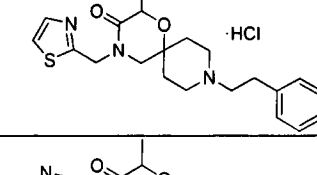
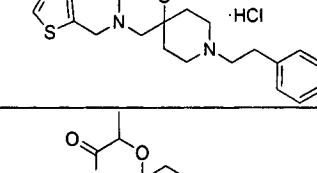
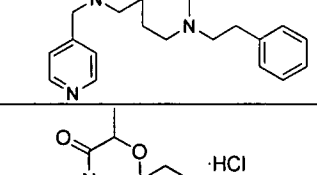
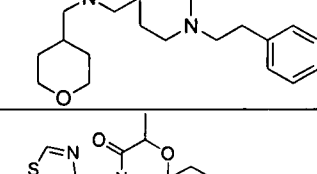
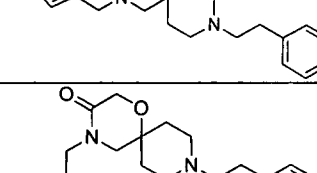
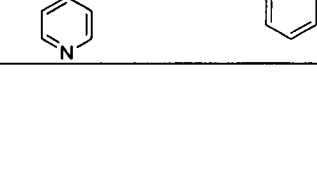
【0327】 向中間物 3J (0.250 g, 0.867 mmol) 於無水 DMF (6 mL) 中之溶液中添加 NaH (69 mg, 60 wt%, 於礦物油中, 1.734 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後添加溴甲苯 (0.103 mL, 0.867 mmol) 且在室溫下攪拌所得混合物 4 小時, 且最後在 50°C 下攪拌 5 小時。添加水至反應混合物中且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物, 得到其自由鹼形式之標題化合物 (186 mg, 56% 產率)。

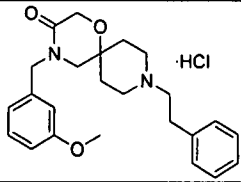
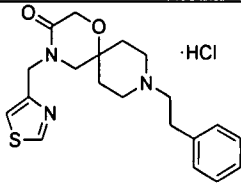
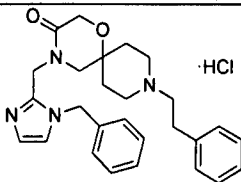
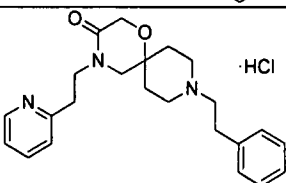
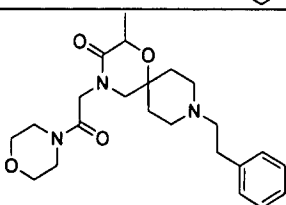
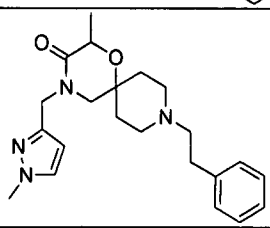
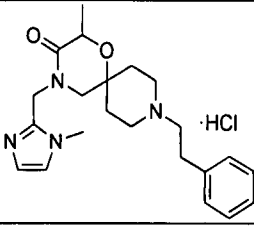
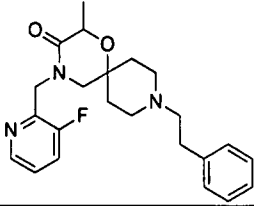
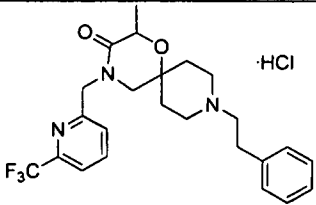
【0328】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

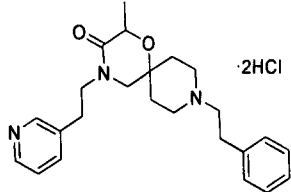
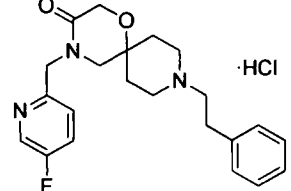
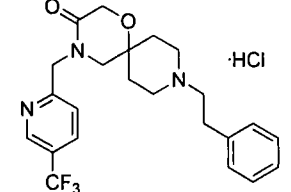
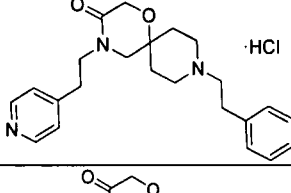
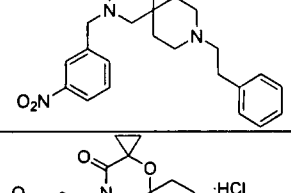
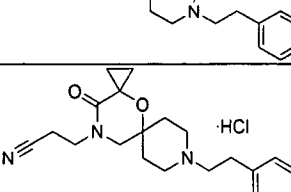
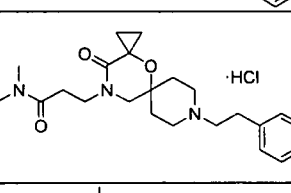
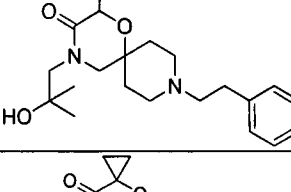
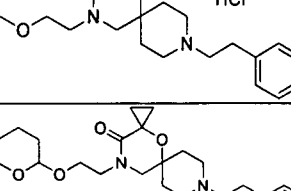
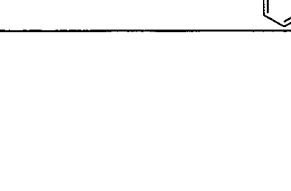
【0329】 HPLC 滯留時間: 4.33 min; MS: 379.2 (M+H)。

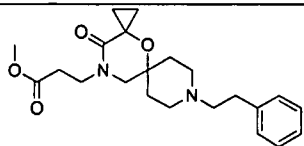
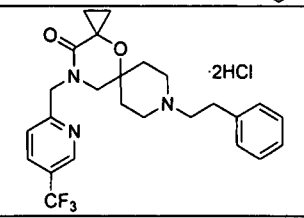
【0330】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 153-187:

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
153		4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.99	365.2
154		4-(2-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.43	397.2

155		4-(3-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.45	397.2
156		2-甲基-4,9-二苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.41	393.2
157		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.58	380.2
158		4-(4-氟苯甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.39	397.2
159		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-3-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.48	380.2
160		2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.76	386.2
161		2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-5-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.62	386.1
162		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.51	380.2
163		2-甲基-9-苯乙基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.64	387.2
164		2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.57	386.1
165		9-苯乙基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.23	366.2

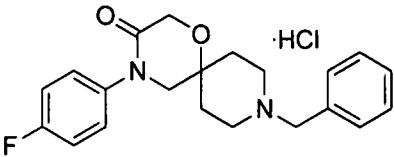
166		4-(3-甲氧苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.09	395.2
167		9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.35	372.1
168		4-((1-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.91	445.2
169		9-苯乙基-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.37	380.2
170		2-甲基-4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.21	416.2
171		2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.51	383.2
172		2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.39	383.2
173		4-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.82	398.2
174		2-甲基-9-苯乙基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.53	448.2

175		2-甲基-9-苄乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮二盐酸盐	3.58	394.2
176		4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.61	384.2
177		9-苄乙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.18	434.2
178		9-苄乙基-4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.30	380.2
179		4-(3-硝基苯甲基)-9-苄乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.02	410.1
180		12-(3-甲氧基丙基)-8-苄乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮盐酸盐	3.82	373.2
181		3-[13-侧氧基-8-苄乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙腈盐酸盐	3.68	354.2
182		N,N-二甲基-3-[13-侧氧基-8-苄乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙酰胺盐酸盐	3.50	400.2
183		4-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.43	361.2
184		12-(2-甲氧基乙基)-8-苄乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮盐酸盐	3.72	359.1
185		12-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-8-苄乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	4.28	429.2

186		3-(13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基)丙酸甲酯	3.84	387.2
187		8-苄乙基-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮二鹽酸鹽	4.56	460.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 188：9-苄甲基-4-(4-氟苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



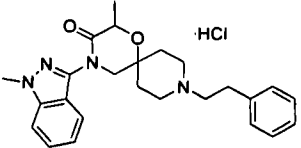
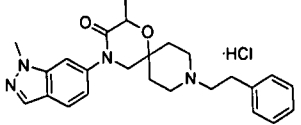
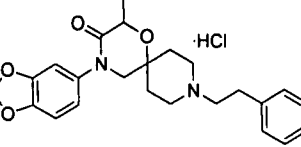
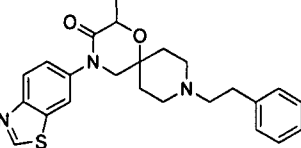
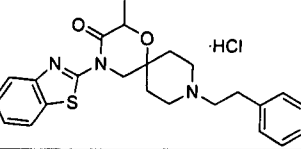
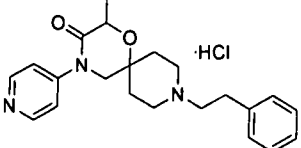
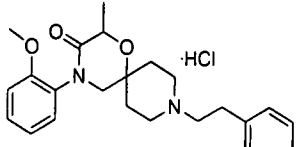
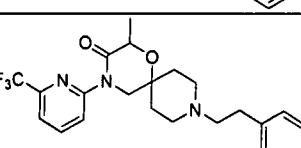
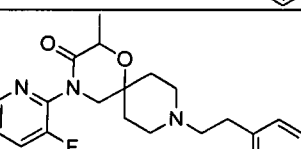
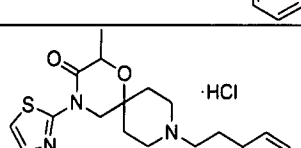
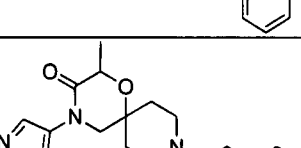
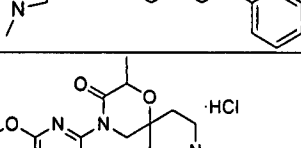
【0331】 在氬氣氛圍下在 110℃ 下加熱中間物 3K (112 mg, 0.430 mmol)、K₃PO₄ (152 mg, 0.717 mmol)、CuI (0.7 mg, 0.004 mmol)、反-1,2-環己二胺 (0.004 mL, 0.036 mmol) 及 1-氟-4-碘苯 (0.41 mL, 0.359 mmol) 於無水 1,4-二氧雜環己烷 (1 mL) 中之混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且添加二氯甲烷及 1 M NaOH 水溶液。分離各相且用乙酸乙酯反萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (68 mg, 53%產率)。

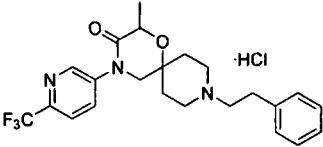
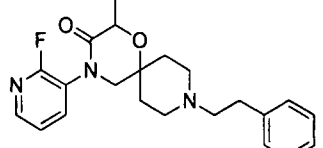
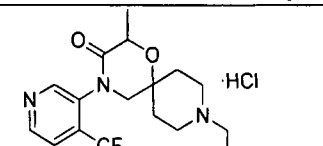
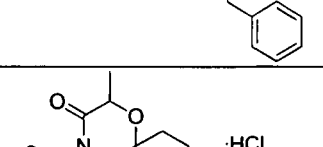
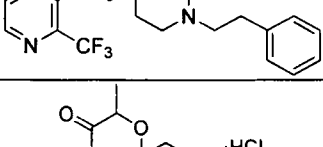
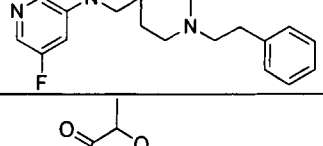
【0332】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0333】 HPLC 滯留時間：3.82 min；MS：355.1 (M+H)。

【0334】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 189-217：

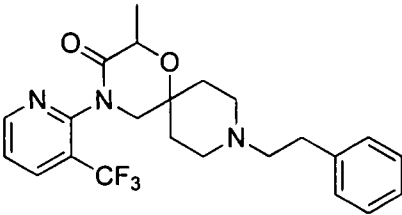
實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
189		4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.88	369.1
190		4-(4-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.85	369.1
191		4-(3-氟苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.95	369.1
192		4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.28	383.2
193		4-(2-氯苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.43	399.1
194		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.52	366.2
195		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡嘰-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.86	367.1
196		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.96	366.2
197		3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸乙酯鹽酸鹽	4.56	437.2
198		3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲腈鹽酸鹽	4.18	390.2
199		2-甲基-4-(3-硝基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	4.39	410.2

200		2-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.40	419.2
201		2-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-6-基)-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.00	419.2
202		4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.18	409.2
203		4-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.05	422.2
204		4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	5.27	422.1
205		2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.69	366.2
206		4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.17	395.2
207		2-甲基-9-苄基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	5.10	434.2
208		4-(3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.92	384.2
209		2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-2-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.43	372.1
210		2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.61	369.2
211		4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-9-苄基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	4.62	396.2

212		2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.52	434.2
213		4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.90	384.2
214		2-甲基-9-苯乙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.23	434.2
215		2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.27	434.2
216		4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.85	384.2
217		2-甲基-9-苯乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.38	434.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 218：2-甲基-9-苯乙基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0335】 在氬氣氛圍下在 110℃ 下加熱中間物 3J (0.070 g, 0.243 mmol)、Cs₂CO₃ (0.103 g, 0.534 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (11 mg, 0.012 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃 (12 mg, 0.021 mmol) 及 2-溴-3-(三氟甲基)吡啶 (0.066 g, 0.291 mmol) 於無水 1,4-二氧雜環己烷

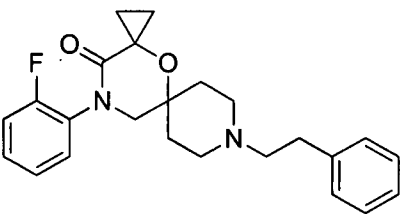
(4 mL) 中之混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，濾出固體且將其濃縮至乾燥。再添加試劑及溶劑且重複反應循環以使反應完成。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (33 mg, 33%產率)。HPLC 滯留時間：4.19 min；MS：434.2 (M+H)。

【0336】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 219-223：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
219		8-(2-氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺 [2.1.5.3]十三烷-13-酮	4.46	464.2
220		8-(2-氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺 [2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽	4.49	464.2
221		9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5]十一烷-3-酮	4.36	452.2
222a		(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5]十一烷-3-酮 (1*)	4.33	452.2
222b		(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5]十一烷-3-酮 (1*)	4.33	452.2
223		8-(2-氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺 [2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽	4.43	464.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。
1* 藉由手性製備型 HPLC 自前述實施例獲得：管柱：Chiralpak ASH；溫度：環境；流速：0.8 mL/min；移動相：正庚烷/ (EtOH+0.33% DEA) 85/15 v/v

實施例 224：12-(2-氟苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮

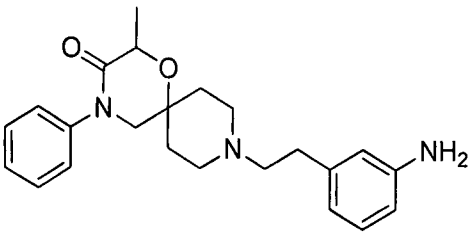


【0337】 向三甲基氧化銻碘（0.054 g，0.426 mmol）及 NaH（0.017 g，60 wt%，於礦物油中，0.426 mmol）於 DMSO（1 mL）中之懸浮液中逐滴添加實施例 22（0.054 g，0.142 mmol）於 DMSO（1 mL）中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘且在 50℃下加熱 2 小時。在冷卻至室溫之後，緩慢添加冰，且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。合併有機相，用水洗滌，經 MgSO₄ 脫水且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇: 二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（0.021 mg，37%產率）。HPLC 滯留時間：4.47 min；MS：395.2（M+H）。

【0338】 此方法用於使用適合之起始物質來製備實施例 225：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
225		8-苯乙基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	4.35	377.2

實施例 226：9-(3-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



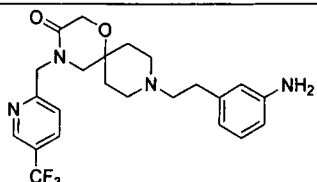
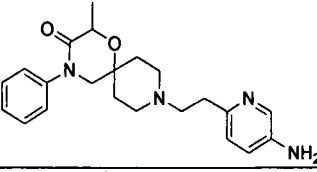
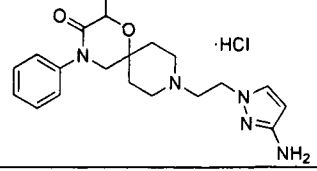
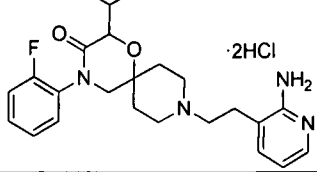
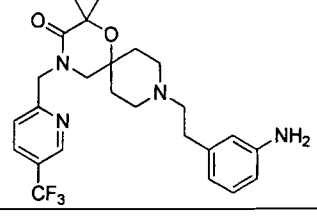
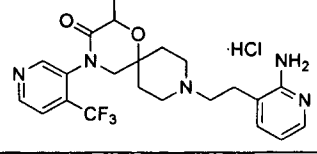
【0339】 在室溫下在 4 巴 H₂下攪拌實施例 67（0.248 g，0.606 mmol）

及鈦（26 mg，10% wt，鈦/木炭）於甲醇（5 mL）中之混合物隔夜。隨後，濾出固體，且於真空中移除溶劑。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（0.160 mg，70%產率）。HPLC 滯留時間：3.33 min；MS：380.2（M+H）。

【0340】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

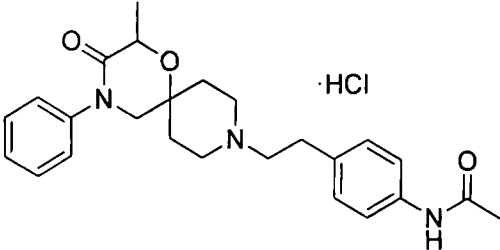
227-240：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
227		4-(3-胺基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.66	380.2
228		9-(4-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.18	380.2
229		9-(2-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.60	380.2
230		9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.83	399.2
231		8-(3-胺基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	3.51	392.2
232		9-(2-(3-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.82	399.2
233		4-(3-胺基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.42	380.2
234		9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.19	381.2

235		9-(3-胺基苄基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.37	449.2
236		9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.73	381.2
237		9-(2-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	2.64	370.2
238		9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮二鹽酸鹽	4.00	427.2
239		8-(3-胺基苄基)-12-{{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮	3.83	475.2
240		9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.15	450.2

當指示時，HCl 鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 241：N-(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽



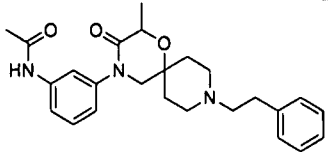
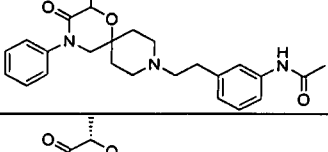
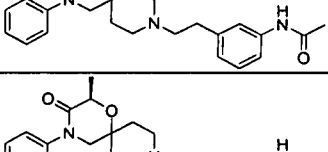
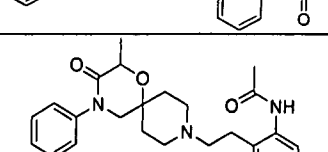
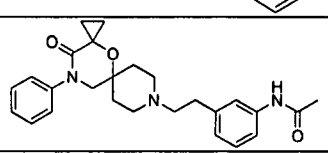
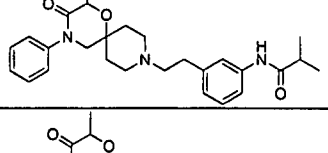
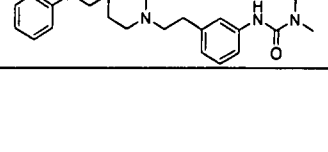
【0341】 在室溫下向實施例 228(0.070 g, 0.184 mmol)及三乙胺(0.039 mL, 0.277 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(0.014 mL, 0.203 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加 NaHCO₃飽和溶液

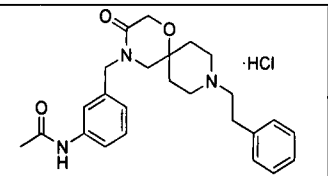
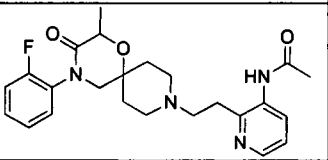
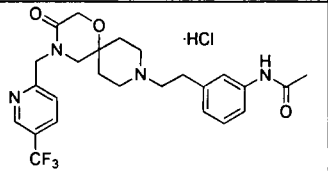
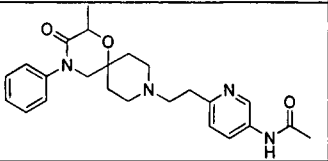
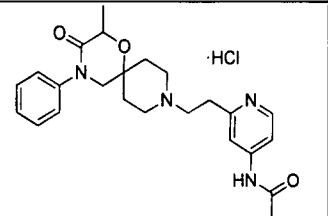
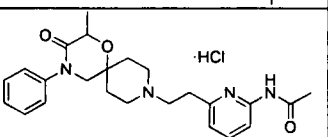
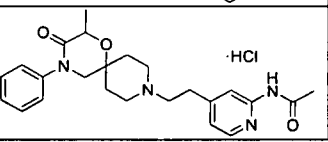
且用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物（27 mg，35%產率）。HPLC 滯留時間：3.20 min；MS：422.2（M+H）。

【0342】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0343】 HPLC 滯留時間：3.82 min；MS：355.1（M+H）。

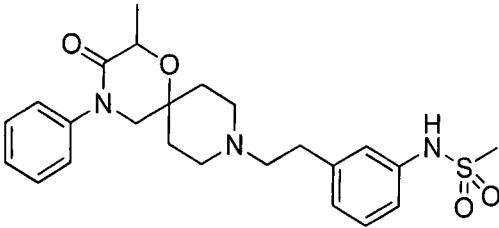
【0344】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 242-255：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
242		<i>N</i> -(3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯基)乙醯胺	3.61	422.2
243		<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺	3.30	422.2
244a		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽 (1*)	3.27	422.2
244b		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽 (1*)	3.29	422.2
245		<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺	3.27	422.2
246		<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)乙醯胺	3.46	434.2
247		<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)異丁醯胺	3.81	450.2
248		1,1-二甲基-3-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲 (2*)	3.29	451.2

249		<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽	3.48	422.2
250		<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺	2.70	441.2
251		<i>N</i> -(3-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽	3.34	491.2
252		<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺	2.86	423.2
253		<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-4-基)乙醯胺鹽酸鹽	2.83	423.1
254		<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺鹽酸鹽	3.11	423
255		<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺鹽酸鹽	3.07	423

當指示時，HCl 鹽為如實施例 1 中所述製備。
1*. 藉由手性製備型 HPLC 自前述實施例獲得：管柱：Chiralpak ASH；溫度：環境；流速：0.6 mL/min；移動相：正庚烷/EtOH 80/20 v/v
2* 使用二甲基胺基甲醯氯替代乙醯氯

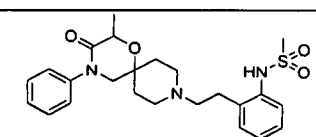
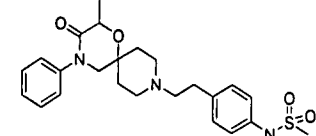
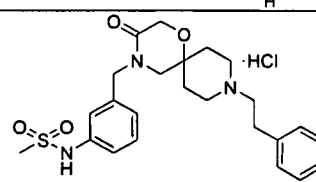
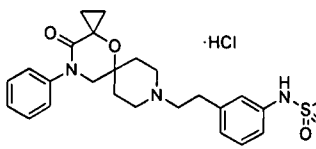
實施例 256：*N*-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺



【0345】 在室溫下向實施例 226(0.091 g, 0.240 mmol)及三乙胺(0.050

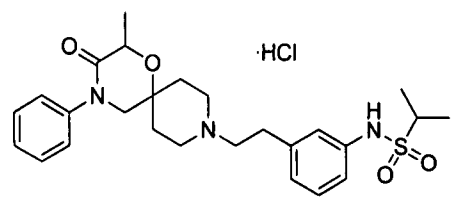
mL，0.360 mmol）於二氯甲烷（2 ml）中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯（0.020 mL，0.264 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加 NaHCO₃飽和水溶液且用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（18 mg，16%產率）。HPLC 滯留時間：3.47 min；MS：458.2（M+H）。

【0346】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 257-260：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
257		<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺	4.05	458.2
258		<i>N</i> -(4-(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺	3.39	458.2
259		<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)甲磺醯胺鹽酸鹽	3.60	458.1
260		<i>N</i> -(3-(2-((13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5]十三烷-8-基)乙基)苯基)甲磺醯胺鹽酸鹽	3.56	470.1

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 261：*N*-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)丙-2-磺醯胺鹽酸鹽

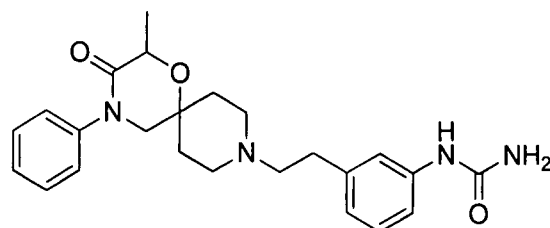


【0347】 向 2-丙烷磺醯氯 (0.024 mL, 0.217 mmol) 於二氯甲烷 (0.15 mL) 中之溶液中依序添加 LiBr (19 mg, 0.217 mmol)、吡啶 (0.088 mL, 1.09 mmol) 及實施例 226 (0.075 g, 0.198 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加一定負載量的試劑且再次在室溫下攪拌反應混合物隔夜以使反應完成。隨後將其蒸發至乾燥，添加水至殘餘物中且用二氯甲烷對其進行萃取。合併有機相，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (21 mg, 22%產率)。

【0348】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0349】 HPLC 滯留時間: 3.81 min; MS: 486.2 (M+H)。

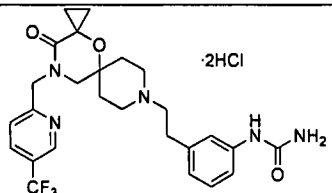
實施例 262: 1-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲



【0350】 向實施例 226 (0.100 g, 0.263 mmol) 於乙酸:水 1:1.5 之混合物 (3 mL) 中之溶液中添加氰酸鉀 (0.032 g, 0.395 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加 NaHCO_3 飽和水溶液，且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.046 mg, 53%產率)。HPLC 滯留時間: 3.08 min; MS: 423.2 (M+H)。

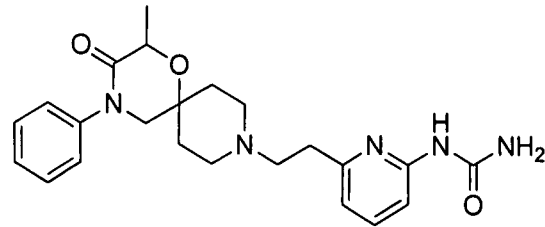
【0351】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

263：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
263		{3-[2-(13-側氧基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基]苯基}脲二鹽酸鹽	3.42	518.2

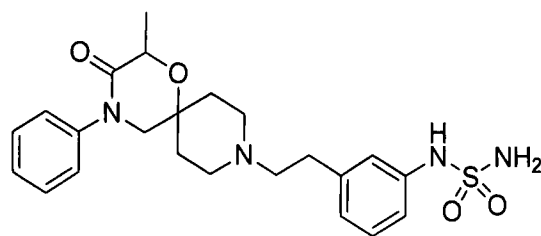
當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 264：1-(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)脲



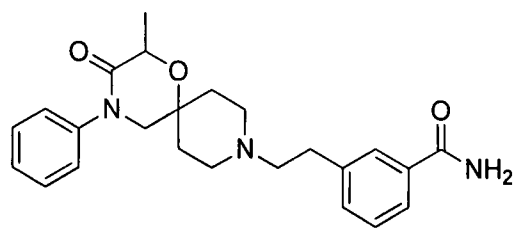
【0352】 在氮氣氛圍下向實施例 29 (0.050 g, 0.131 mmol) 於二氯甲烷 (1.1 mL) 中之溶液中添加異氰酸苯甲醯酯 (0.290 g, 0.197 mmol) 且加熱反應混合物至回流隔夜。濃縮混合物至乾燥且將殘餘物溶解於乙醇 (8.3 mL) 中。添加 K₂CO₃ (0.027 g, 0.197 mmol) 且在 80°C 下攪拌 1 小時之後蒸發溶劑。添加水至殘餘物中，且用乙酸乙酯萃取混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，C₁₈，梯度 NH₄HCO₃ 水溶液 pH 8 至乙腈純化殘餘物，得到標題化合物 (22 mg, 40%產率)。HPLC 滯留時間：2.96 min；MS：424.1 (M+H)。

實施例 265：N-[3-(2-{2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}乙基)苯基]胺基磺醯胺



【0353】 向 0℃ 下冷卻的異氰酸氯磺醯酯 (0.22 mL, 1.48 mmol) 於乙腈 (15 mL) 中之溶液中添加水 (0.042 mL, 2.32 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 3 小時。將 1.9 mL 所得溶液冷卻至 0℃, 隨後添加吡啶 (0.034 mL, 0.422 mmol) 及實施例 226 (0.080 g, 0.211 mmol) 於乙腈 (1.5 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。合併有機相, 經 MgSO₄ 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (9 mg, 9%產率)。HPLC 滯留時間: 3.23 min; MS: 459.0 (M+H)。

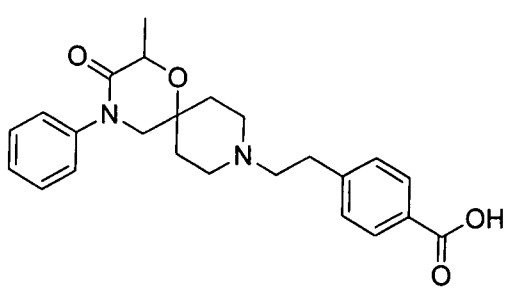
實施例 266: 3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺



【0354】 向用冰/水浴冷卻的實施例 75 (0.149 g, 0.383 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液中逐滴添加濃硫酸 (0.28 mL, 5.28 mmol), 將溫度維持於 20℃ 以下。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後將其冷卻至 0℃。逐滴添加水, 用二氯甲烷稀釋混合物且分離各相。水相用二氯甲烷洗滌, 用氨水鹼化至 pH 10 且用二氯甲烷萃取。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二

氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到標題化合物（0.034 mg，22%產率）。HPLC 滯留時間：3.07 min；MS：408.2（M+H）。

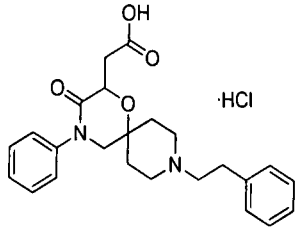
實施例 267：4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸



【0355】 向實施例 70（0.066 g，0.151 mmol）於 THF/甲醇 1:1 混合物（3.4 mL）中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液（0.33 ML，0.33 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。於真空中移除溶劑，藉由添加 1 M HCl 水溶液將 pH 調節至 5 且用二氯甲烷萃取混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物（0.048 g，77%產率）。HPLC 滯留時間：2.42 min；MS：409.2（M+H）。

【0356】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 268-270：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
268		3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸	2.91	409.2
269		3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸 (*1)	1.81	333.1

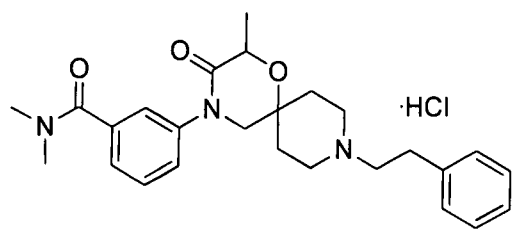
270		2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸鹽酸鹽 (*2)	2.72	409.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

*1. 使用 LiOH 替代 NaOH

*2. 使用碳酸鉀替代 NaOH

實施例 271：N,N-二甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲醯胺鹽酸鹽



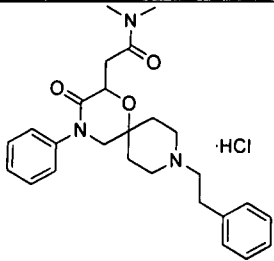
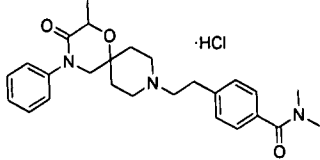
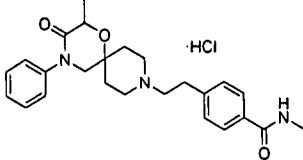
【0357】 向實施例 268 (0.047 g, 0.115 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中添加二甲胺溶液 (0.173 mL, 2 M, 於 THF 中, 0.345 mmol)、1-羥基苯并三唑 (0.017 g, 0.127 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.022 g, 0.115 mmol) 及三乙胺 (0.053, 0.380 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後再添加二甲胺溶液 (0.173 mL, 2 M, 於 THF 中, 0.345 mmol)、1-羥基苯并三唑 (0.017 g, 0.127 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.022 g, 0.115 mmol) 及三乙胺 (0.053, 0.380 mmol)。再在室溫下攪拌反應混合物一天。添加水至反應混合物中且用二氯甲烷對其進行萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (25 mg, 46%產率)。

【0358】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

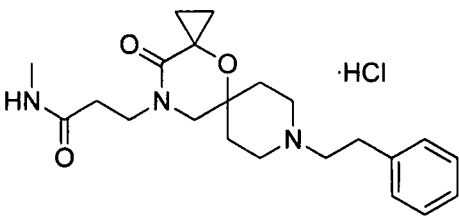
【0359】 HPLC 滯留時間：3.73 min；MS：436.2 (M+H)。

【0360】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

272-274：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
272		<i>N,N</i> -二甲基-2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醯胺鹽酸鹽	3.68	436.2
273		<i>N,N</i> -二甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽	3.35	436.2
274		<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽	3.12	422.2

實施例 275：*N*-甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺鹽酸鹽



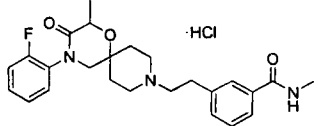
【0361】 向實施例 186 (0.052 g，0.135 mmol) 於甲醇 (1.3 mL) 中之溶液中添加甲胺溶液 (0.33 mL，33%，於乙醇中，2.69 mmol)。在 100℃ 下在密封管中攪拌反應混合物隔夜。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化在濃縮至乾燥之後獲得之殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (0.040 g，77%產率)。

【0362】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0363】 HPLC 滯留時間：3.31 min；MS：386.2 (M+H)。

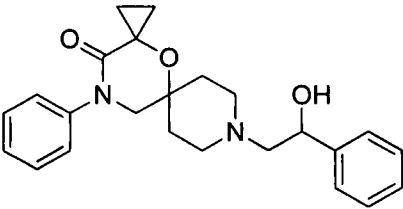
【0364】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

276：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
276		3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺鹽酸鹽	3.25	440.2

實施例 277：8-(2-羥基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]

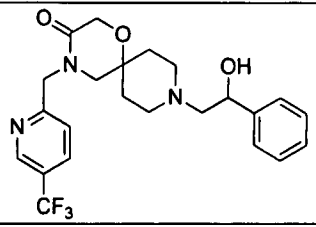
十三烷-13-酮



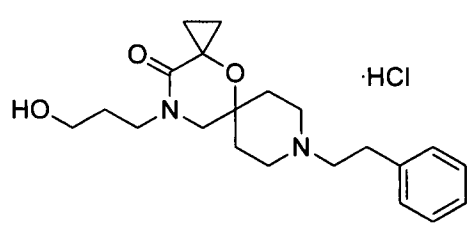
【0365】 向 0℃ 下冷卻的實施例 97 (0.050 g, 0.128 mmol) 於甲醇 (0.2 mL) 中之溶液中添加 NaBH₄ (10 mg, 0.256 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，接著蒸發溶劑。添加 NaHCO₃ 飽和溶液且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，接著藉由急驟層析，C₁₈，梯度 NH₄HCO₃ 水溶液 (pH 8) 至乙腈再次純化產物，得到標題化合物 (0.014 g, 28% 產率)。HPLC 滯留時間：3.94 min；MS：393.2 (M+H)。

【0366】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

278：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
278		9-(2-羥基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.72	450.2

實施例 279：12-(3-羥基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽

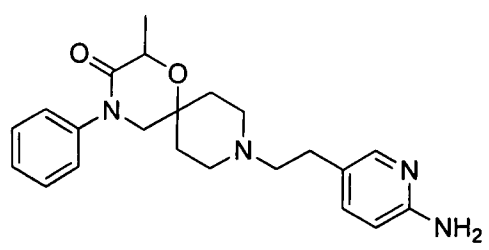


【0367】 向 0℃ 下冷卻的實施例 186 (0.052 g, 0.128 mmol) 於甲醇 (0.2 mL) 中之溶液中添加 LiBH₄ (10 mg, 0.256 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著蒸發溶劑。添加 NaHCO₃ 飽和水溶液且用乙酸乙酯萃取混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (0.023 g, 48% 產率)。

【0368】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0369】 HPLC 滯留時間：3.43 min；MS：359.2 (M+H)。

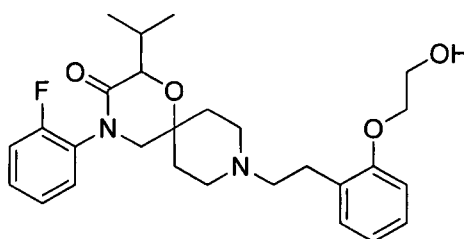
實施例 280：9-(2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0370】 步驟 1：9-(2-(6-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮。在密封管中在氫氣氛圍下在 100°C 下加熱實施例 113 (0.117 g, 0.284 mmol)、第三丁醇鈉 (0.038 g, 0.398 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (3 mg, 0.011 mmol)、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘 (14 mg, 0.023 mmol) 及二苯甲酮亞胺 (0.062 g, 0.341 mmol) 於無水甲苯 (3 mL) 中之混合物 2 天。將反應混合物冷卻至室溫，添加 NaHCO₃ 飽和水溶液且用乙酸乙酯對其進行萃取。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水且在真空下濃縮，得到粗產物形式之標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：4.74 min；MS：545 (M+H)。

【0371】 步驟 2：標題化合物。在室溫下攪拌步驟 1 中獲得之粗產物於 THF/10% HCl 水溶液之 2:1 混合物 (6 mL) 中之溶液隔夜。添加 1 M NaOH 水溶液直至 pH >10 且用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.049 g, 就兩個步驟而言之 45% 產率)。HPLC 滯留時間：2.89 min；MS：381.2 (M+H)。

實施例 281：4-(2-氟苯基)-9-(2-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0372】 在 110°C 下在密封管中攪拌實施例 297 (0.065 g, 0.152 mmol)、碳酸仲乙酯 (0.015 mL, 0.229 mmol) 及 K₂CO₃ (0.042 g, 0.305 mmol)

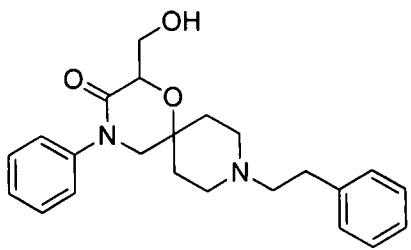
於 DMF (0.8 mL) 中之溶液隔夜。添加水且用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (39 mg, 55%產率)。HPLC 滯留時間: 4.45 min; MS: 471.3 (M+H)。

【0373】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 282:

實施例		化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
282		4-(2-氟苯基)-9-(3-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	3.54	443.2

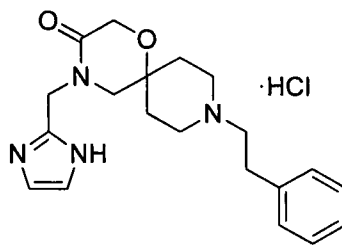
鹽酸鹽如實施例 1 中所述製備。

實施例 283: 2-(羥甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0374】 在 50°C 下在 3 巴 H₂ 下加熱實施例 19 (自由鹼) (1.53 g, 3.26 mmol) 及氫氧化鈣 (306 mg, 20% wt, 鈣/木炭) 於 THF/AcOH 9:1 混合物 (15 mL) 中之混合物隔夜。濾出固體且蒸發溶劑至乾燥。重複此氫化循環 3 次，每次添加新鮮催化劑，直至反應完成。最後，濾出固體且於真空中移除溶劑。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.657 mg, 53%產率)。HPLC 滯留時間: 3.44 min; MS: 381.2 (M+H)。

實施例 284：4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽

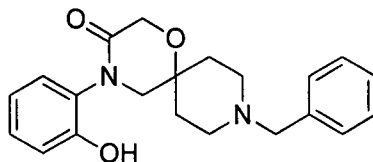


【0375】 在 65°C 下在 5 巴 H₂ 下加熱實施例 168 (自由鹼) (0.051 g, 0.115 mmol)、鈀 (10 mg, 10% wt, 鈀/木炭) 及若干滴 AcOH 於 MeOH (2 mL) 中之混合物隔夜。重複此氫化循環 3 次, 每次添加新鮮催化劑及若干滴 AcOH 且在 65°C 下在 3 巴 H₂ 下加熱, 直至反應完成。最後, 濾出固體且於真空中移除溶劑。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物, 得到其自由鹼形式之標題化合物 (0.012 g, 30%產率)。

【0376】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0377】 HPLC 滯留時間: 2.90 min; MS: 355.2 (M+H)。

實施例 285: 9-苄基-4-(2-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



【0378】 在 -78°C 下向實施例 2 (0.119 g, 0.325 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加三溴化硼溶液 (0.97 mL, 1 M, 於二氯甲烷中, 0.97 mmol)。使反應混合物經 2 小時升溫至 -40°C。隨後, 添加 8 M NaOH 水溶液直至 pH 12 且用二氯甲烷萃取反應混合物。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷

至甲醇:二氯甲烷(1:9)純化殘餘物，得到標題化合物(0.040 mg，35%產率)。
HPLC 滯留時間(方法 B)：3.43 min；MS：353.1 (M+H)。

【0379】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例

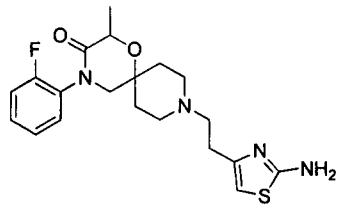
286-302：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
286		4-(2-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.50 (方法 B)	367.2
287		9-苯甲基-4-(3-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.39 (方法 B)	353.1
288		4-(3-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.37	367.2
289		9-(2-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.69	367.1
290		9-(4-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.91	367.1
291		9-(3-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.04	367.1
292		4-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚	3.75	353.2
293		4-(4-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.59	381.2
294		4-(3-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.67	381.2

295		9-(2-羟基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.09	381.2
296		4-(2-羟基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.78	381.2
297		4-(2-氟苯基)-9-(2-羟基苯乙基)-2-异丙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	4.95	427.2
298		4-(2-氟苯基)-9-(3-羟基苯乙基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.49	399.2
299		2-(2-(4-苯甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚	5.01	367.2
300		9-(2-羟基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮盐酸盐	3.31	382.2
301		4-(2-氟苯基)-2-(羟甲基)-9-(2-羟基苯乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.51	415.2
302		4-(2-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮	3.82	427.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

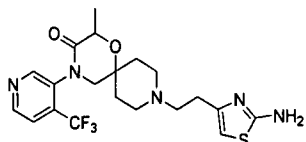
實施例 303: 9-(2-(2-氨基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮



【0380】 向實施例 140 (0.067 g, 0.13 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (0.1 mL, 1.32 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著將其濃縮至乾燥。將殘餘物放入水及二氯甲烷中，且用 1 N NaOH 水溶液將 pH 調節至鹼性。分離有機相且用二氯甲烷反萃取水相。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.028 mg, 54% 產率)。HPLC 滯留時間：3.03 min；MS：405.1 (M+H)。

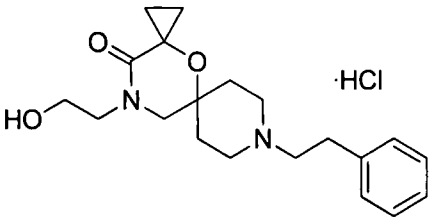
【0381】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 304-309：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
304		9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	3.08	456.1
305		9-(2-(5-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	2.68	370.2
306		9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮二鹽酸鹽	3.76	433.2
307		8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮二鹽酸鹽	3.11	399.2
308		8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮 tri 鹽酸鹽	3.43	482.2

309		9-(2-(2-氨基噻唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮	2.98	456.1

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 310：12-(2-羥基乙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽

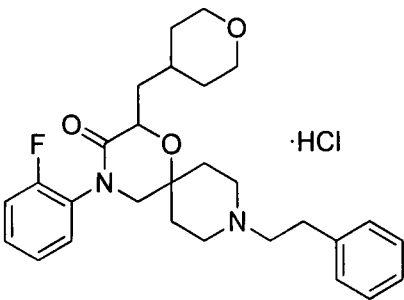


【0382】 在室溫下攪拌實施例 185 (0.105 g, 0.155 mmol) 於 THF/1 M HCl 水溶液 1:1 之混合物 (2 mL) 中之溶液 2 小時。隨後，添加 NaHCO₃ 飽和溶液直至 pH 8。用二氯甲烷萃取水相且合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:4) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (0.036 g, 100% 產率)。

【0383】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0384】 HPLC 滯留時間：3.30 min；MS：345.2 (M+H)。

實施例 311：4-(2-氟苯基)-9-苄乙基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽



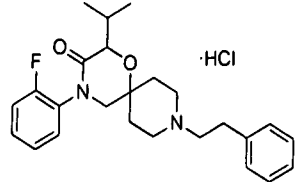
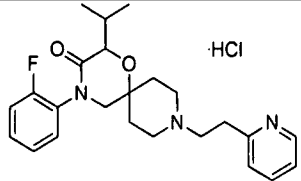
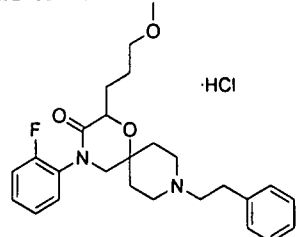
【0385】 在 30°C 下在 3 巴 H₂ 下加熱實施例 80 (0.054 g, 0.116 mmol)

及鈀（16 mg，10% wt，鈀/木炭）於乙酸乙酯（2 mL）中之混合物隔夜。隨後，濾出固體，且於真空中移除溶劑，得到其自由鹼形式之標題化合物(0.049 g，91%產率)。

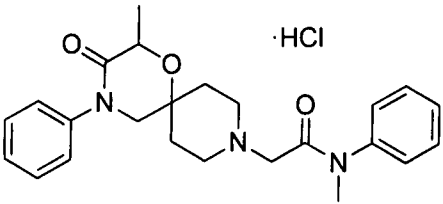
【0386】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0387】 HPLC 滯留時間：4.53 min；MS：467.3 (M+H)。

【0388】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 312-314：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
312		4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	5.07	411.2
313		4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.00	412.2
314		4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽	4.52	441.2

實施例 315：*N*-甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氧雜螺[5.5]十一烷-9-基)-*N*-苯基乙醯胺鹽酸鹽



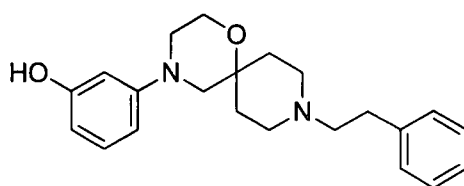
【0389】 向實施例 71（24 mg，0.170 mmol）於無水 THF（2 mL）中

之溶液中添加 NaH (10 mg, 60 wt%, 於礦物油中, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後添加碘甲烷 (0.067 mL, 0.170 mmol) 且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加二氯甲烷至反應混合物中且用 NaHCO_3 飽和溶液, 接著用鹽水洗滌有機相, 經 MgSO_4 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物, 得到其自由鹼形式之標題化合物 (32 mg, 46%產率)。

【0390】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0391】 HPLC 滯留時間: 3.64 min; MS: 408.2 (M+H)。

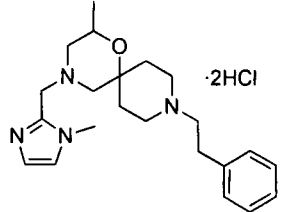
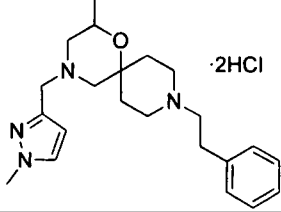
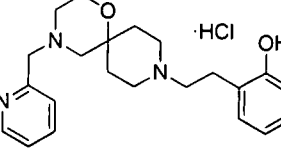
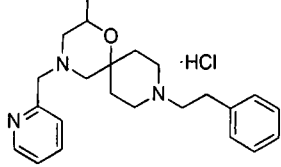
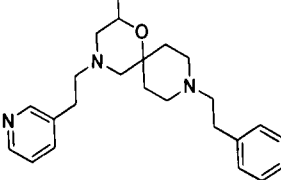
實施例 316: 3-(9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚



【0392】 向實施例 288 (0.055 g, 0.150 mmol) 於 THF (3.2 mL) 中之溶液中逐滴添加 LiAlH_4 溶液 (0.60 mL, 1 M, 於 THF 中, 0.60 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 2 小時。隨後添加水及 1 M NaOH 水溶液。所得懸浮液經由矽藻土墊過濾, 經 MgSO_4 脫水, 過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析, 矽膠, 梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷 (0.5:9.5) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (0.037 mg, 70%產率)。HPLC 滯留時間: 3.89 min; MS: 353.2 (M+H)。

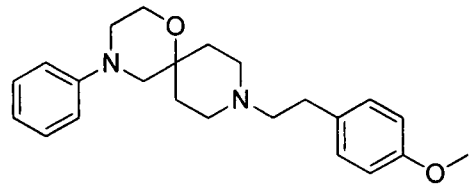
【0393】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 317-331:

實施 例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
317		9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜 -4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷	5.01 (方法 B)	337.2
318		3-(9-苯甲基-1-氧雜-4,9-二 氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯 酚	3.88	339.2
319		2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基 -4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜 螺[5.5]十一烷鹽酸鹽	4.77	381.2
320		9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基 -1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5] 十一烷鹽酸鹽	4.65	367.2
321		2-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二 氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙 基)苯酚	4.72	353.1
322		3-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二 氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙 基)苯酚	3.90	353.2
323		2-(9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜 -4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷 -2-基)乙醇鹽酸鹽	4.09	381.2
324		4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜 -4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷 二鹽酸鹽	4.93	351.2
325		9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲 基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5]十一烷二鹽酸鹽	3.48	358.2
326		9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡 啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二 氮雜螺[5.5]十一烷	3.62	382.2

327		2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽	3.60	369.2
328		2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽	3.64	369.2
329		2-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚鹽酸鹽	3.71	368.2
330		2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽	4.03	366.2
331		2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽	4.02	380.2

當指示時，鹽酸鹽為如實施例 1 中所述製備。

實施例 332：9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0394】 向實施例 52 (0.150 g, 0.394 mmol) 於 THF (6.5 mL) 中之溶液中逐滴添加 LiAlH₄ 溶液 (1.58 mL, 1 M, 於 THF 中, 1.58 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 2 小時。隨後添加水及 1 M NaOH 水溶液。所得懸浮液經由矽藻土墊過濾，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙醇 (1.7 mL) 中且添加鈀 (13 mg, 10% wt, 鈀/木炭)。在 3 巴 H₂ 下在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後，濾出固體，且於真空中移除溶劑。藉

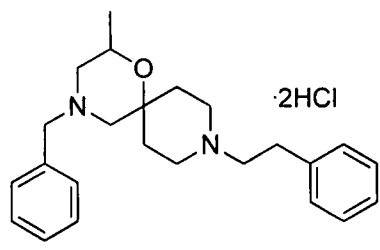
由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:9）純化殘餘物，得到標題化合物（0.079 mg，55%產率）。HPLC 滯留時間：4.56 min；MS：367.2（M+H）。

【0395】 此方法用於以上文所述之對應實施例為起始物製備實施例 333-334：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間（min）	MS（M+H）
333		4-(3-甲氧基苯基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽	4.64	367.2
334		9-(2-甲氧基苯乙基)-4-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽	4.65	367.2

鹽酸鹽如實施例 1 中所述製備。

實施例 335：4-苯甲基-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽



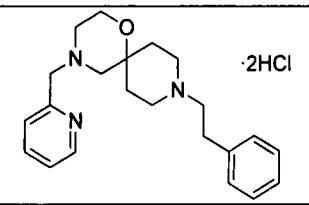
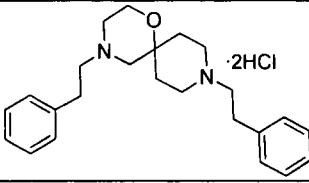
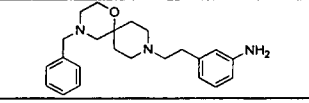
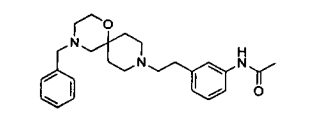
【0396】 向中間物 9C（0.142 g，0.518 mmol）及苯甲醛（0.105 mL，1.035 mmol）於 THF（5 mL）中之溶液中添加乙酸（0.064 mL，1.138 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物 15 分鐘且逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉（0.219 g，1.035 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水，藉由添加 1 M NaOH 水溶液將混合物之 pH 調節至 9 且用二氯甲烷對其進行萃取。合併有機相，經 MgSO₄ 脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷

至甲醇:二氯甲烷 (1:9) 純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物 (114 mg，60%產率)。

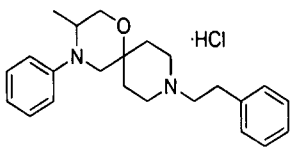
【0397】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0398】 HPLC 滯留時間：5.36 min；MS：365.2 (M+H)。

【0399】 此方法用於使用適合之起始物質及保護、去保護步驟製備實施例 336-339：

實施例	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
336		9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽	3.65	352.2
337		4,9-二苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽	4.84	365.2
338		3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺	3.87	366.2
339		N-(3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺	3.90	408.2

實施例 340：3-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽



【0400】 步驟 1：3-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷三氟乙酸酯。向中間物 11 (0.078 g，0.225 mmol) 於二氯甲烷 (0.8 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (0.16 mL，9.1 mmol)，且在 40℃ 下加熱反應混合物 2 小

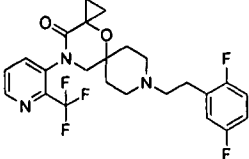
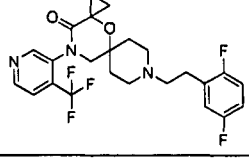
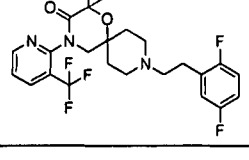
時。蒸發溶劑至乾燥，得到粗產物形式之標題化合物（0.156 g，定量產率，52 wt%），其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC 滯留時間：2.79 min；MS：247（M+H）。

【0401】 步驟 2：標題化合物：向步驟 1 中獲得之粗產物（0.156 g，52 wt%，0.22 mmol）及苯乙醛（0.054 g，0.45 mmol）於 THF（2 mL）中之溶液中添加乙酸（0.028 mL，0.48 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物 15 分鐘，隨後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉（0.095 g，0.45 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水，藉由添加 1 M NaOH 水溶液將混合物之 pH 調節至 9 且用二氯甲烷對其進行萃取。合併有機相，經 MgSO₄脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析，矽膠，梯度二氯甲烷至甲醇:二氯甲烷（1:4）純化殘餘物，得到其自由鹼形式之標題化合物（10 mg，13%產率）。

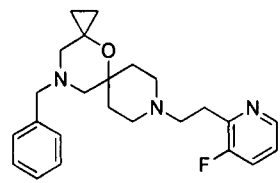
【0402】 前述化合物如實施例 1 中所述地轉化為其鹽酸鹽。

【0403】 HPLC 滯留時間：5.04 min；MS：351.2（M+H）。

【0404】 實施例 341 至 343 根據實施例 218 中所述之程序，使用適合之起始物質製備：

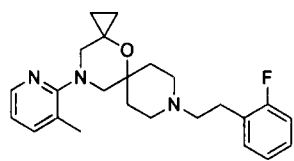
實施例	EST	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
341	EST0073428.A		8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(2-(三 氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜 -8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十 三烷-13-酮	4.49	482.2
342	EST0073447.A		8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(4-(三 氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜 -8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十 三烷-13-酮	4.43	482.2
343	EST0073472.A		8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(3-(三 氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜 -8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十 三烷-13-酮	4.59	482.2

實施例 344：12-苯甲基-8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷（EST0073850）



【0405】 根據實施例 33 中所述之程序，使用適合之起始物質及作為溶劑之回流乙醇製備實施例 344。HPLC 滯留時間（方法 C）：4.72 min；MS：396.2（M+H）。

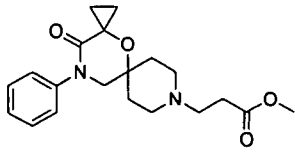
實施例 345：8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-12-(3-甲基吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷（EST0074067.A）



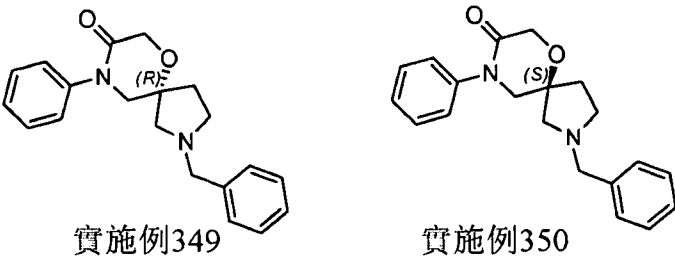
【0406】 根據實施例 316 中所述之程序，使用實例 220 作為起始物質製備實施例 345。HPLC 滯留時間（方法 C）：5.00 min；MS：396.2（M+H）。

【0407】 實施例 346 至 348 根據實施例 51 中所述之程序，使用適合之起始物質製備：

實施例	EST	結構	化學名稱	滯留時間 (min)	MS (M+H)
346	EST0073425.A		3-(12-苯甲基-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯	3.37	373.2
347	EST0073445.A		3-(12-苯甲基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯	4.19	359.2

348	EST0073446.A		3-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯	3.12	359.1

實施例 349 及 350：(R)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮（EST0074477.A）及(S)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮（EST0074478.A）



【0408】 以實施例 7 為起始物，進行手性製備型 HPLC 分離（管柱：Chiralpak IA；溫度：環境；流速：55 mL/min；洗提劑：正庚烷/EtOH 96/04 v/v+0.1% DEA），獲得實施例 349 及 350。

【0409】 HPLC 滯留時間（方法 C）：3.84 min；MS：323.1（M+H）

結合至 μ -類鴉片受體及 σ 1-受體之實施例之表：

生物活性

藥理學研究

人類西格馬 1 受體放射性配位體分析

【0410】 為研究測試化合物與人類 σ 1 受體之結合特性，使用經轉染之 HEK-293 膜及作為放射性配位體之³H](+)-鎮痛新（³H](+)-pentazocine）（Perkin Elmer，NET-1056）。在緩衝液或 10 μ M 氟哌啶醇不存在或存在的情況下，使用 7 μ g 膜懸浮液、5 nM ³H](+)-鎮痛新分別進行總結合及非特

異性結合之分析。結合緩衝液含有在 pH 8 下之 Tris-HCl 50 mM。在 37°C 下培育盤 120 分鐘。在培育期後，接著將反應混合物轉移至 MultiScreen HTS FC 培養盤（Millipore），過濾且用冰冷的 10 mM Tris-HCL（pH 7.4）洗滌培養盤 3 次。乾燥過濾器且使用 EcoScint 液體閃爍混合液在 MicroBeta 閃爍計數器（Perkin-Elmer）中以大致 40%之效率計數。

人類 μ -類鴉片受體放射性配位體分析

【0411】 為研究測試化合物與人類 μ -類鴉片受體之結合特性，使用經轉染之 CHO-K1 細胞膜及作為放射性配位體之 [^{3} H]-DAMGO（Perkin Elmer, ES-542-C）。在緩衝液或 10 μ M 納洛酮（Naloxone）不存在或存在的情況下，使用 20 μ g 膜懸浮液、1 nM [^{3} H]-DAMGO 分別進行總結合及非特異性結合之分析。結合緩衝液含有在 pH 7.4 下之 Tris-HCl 50 mM，MgCl₂ 5 mM。在 27°C 下培育盤 60 分鐘。在培育期後，接著將反應混合物轉移至 MultiScreen HTS FC 培養盤（Millipore），過濾且用冰冷的 10 mM Tris-HCL（pH 7.4）洗滌培養盤 3 次。乾燥過濾器且使用 EcoScint 液體閃爍混合液在 MicroBeta 閃爍計數器（Perkin-Elmer）中以大致 40%之效率計數。

結果：

【0412】 由於本發明旨在提供充當 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重配位體的化合物或化學上相關系列之化合物，故選擇充當 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之雙重配位體的化合物及尤其對兩種受體具有以較佳<1000 nM、更佳<500 nM、甚至更佳<100 nM 之 K_i 表示之結合的化合物為極佳具體實例。

【0413】 採用以下標度呈現以 K_i 表示的與 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之結合：

- + $K_i-\mu$ 及 $K_i-\sigma_1$ 均 ≥ 500 nM
- ++ 一個 $K_i < 500$ nM，而另一 $K_i \geq 500$ nM
- +++ $K_i-\mu$ 及 $K_i-\sigma_1$ 均 < 500 nM
- ++++ $K_i-\mu$ 及 $K_i-\sigma_1$ 均 < 100 nM

【0414】 在本申請案中製備之所有化合物展現與 σ_1 受體及 μ -類鴉片受體之結合，尤其展示以下結合結果：

實施例	μ 及 σ_1 雙重結合
1	++
2	++
3	++
4	++
5	+++
6	++
7	++
8	++
9	++++
10a	++++
10b	++++
11	++++
12a	+++
12b	++++
13	++++
14	++++
15	+++
16	++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++
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	++++
52	++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++
57	++++
58	++++
59	++
60	+++
61	+++
62	++++
63	++
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	+
72	++
73	+++
74	+++



75	++++
76	++
77	++
78	+
79	+++
80	+++
81	++
82	+
83	++++
84	++
85	+
86	++++
87	+
88	+++
89	+++
90	++++
91	+++
92	+
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+
98	+++
99	+
100	+++
101	++
102	+++
103	+
104	+
105	++++
106	+
107	+
108	+
109	++++
110	+
111	++
112	+++
113	+
114	+++
115	+++
116	+
117	+
118	+
119	+

120	+
121	+
122	+
123	++
124	+
125	++
126	++++
127a	++
127b	++++
128	+
129	+
130	+++
131	++
132	+++
133	++
134	++
135	++
136	+++
137	++++
138	++++
139	+
140	+
141	+++
142	+++
143	+
144	+++
145	+
146	+
147	+
148	+
149	++
150	+
151a	+++
151b	+++
151c	+++
151d	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	++++
157	++++
158	++++
159	++++
160	++++

161	+++
162	+++
163	++
164	++++
165	++
166	+++
167	++++
168	++
169	++
170	+
171	+++
172	++
173	++++
174	++++
175	+++
176	+++
177	++++
178	++
179	+
180	+++
181	+
182	+
183	+
184	++
185	+
186	+
187	++++
188	++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++++
193	++++
194	+++
195	+++
196	++
197	++
198	++
199	+
200	++
201	++
202	+++
203	++
204	++
205	++

206	++++
207	++++
208	++++
209	+++
210	++
211	+++
212	+
213	++++
214	++++
215	+++
216	+++
217	+++
218	+++
219	+++
220	+++
221	+++
222a	+++
222b	+
223	++++
224	++++
225	++++
226	++++
227	+
228	+++
229	++++
230	++
231	+
232	++
233	+++
234	+++
235	+
236	+
237	+
238	++++
239	+
240	+
241	++
242	++
243	+++
244a	+++
244b	++++
245	++
246	+++
247	++
248	++

249	+
250	+
251	+++
252	+
253	+
254	++
255	+
256	+++
257	+++
258	++
259	+
260	+++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	++
266	+++
267	+
268	+
269	+
270	+
271	++
272	++
273	+
274	+++
275	+
276	+++
277	++++
278	+++
279	++
280	+
281	++
282	++++
283	+++
284	+
285	++
286	++
287	++
288	+++
289	+++
290	++
291	+++
292	++
293	++

294	++
295	++++
296	++
297	++++
298	++++
299	++++
300	++
301	++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+
306	++
307	+++
308	++
309	+
310	+
311	+++
312	++++
313	+++
314	+++
315	+
316	+++
317	+++
318	+++
319	+++
320	++
321	++
322	+++
323	+++
324	++++
325	+++
326	+++
327	+++
328	++
329	++++
330	++++
331	++
332	++
333	++
334	++
335	++++
336	++++
337	++
338	+

339	++++
340	+++
341	++
342	+++
343	+++
344	++++
345	+++
346	++
347	+++
348	+
349	+
350	+

【符號說明】

無

Y 為  ,  或 

其中 R₁ 或 R₁中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則亦在烷基芳基或

烷基雜環基中經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

X 為一鍵、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

其中 R_2 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基；其中如 R_3 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中經選自 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ 之取代基取代；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_{5''}$

或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 $-Boc$ ；

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

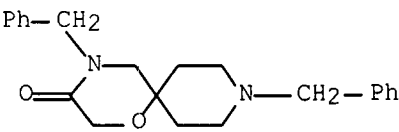
R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

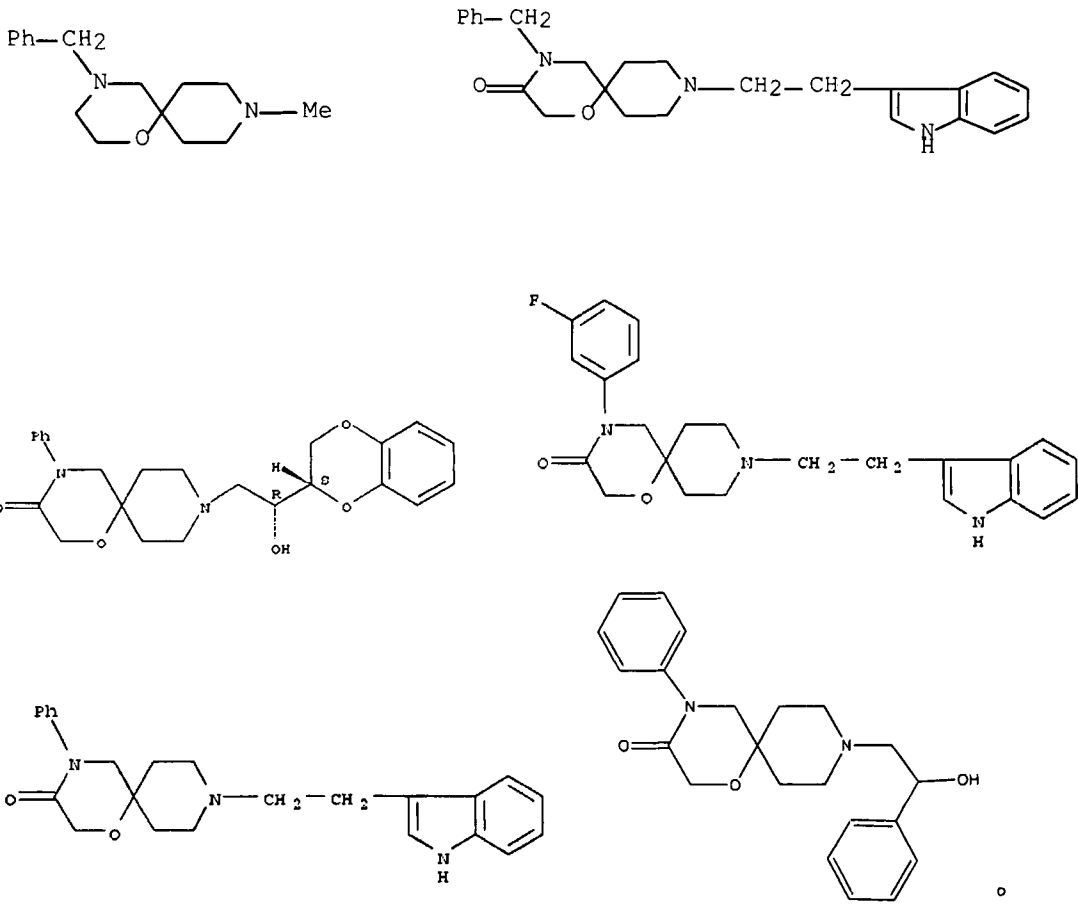
且其中

如 R_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_4 、 R_4 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_8 及 R_9 中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 或 $C(O)NR_5R_5$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物，其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R₁不可為 H、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或經取代或未經取代環烷基；



自通式 I 排除以下化合物：



2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 為-(CH₂)_r-W-R₁

或其中

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基或經取代或未經取代烷基雜環基。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項中任一項之根據式 I 之化合物，其中 X 為一鍵；

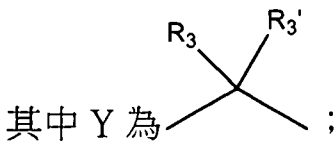
或其中

X 為 $-C(R_4R_4')-$ ；

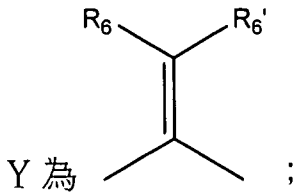
或其中

X 為 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 。

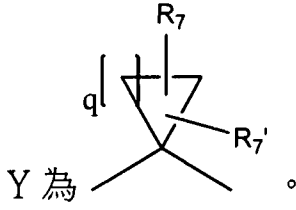
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之根據式 I 之化合物，



或其中



或其中



5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之化合物，其中

Z 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ，

m 為 1，且

n 為 2。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1$ ，其中芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在該環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在該環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、吡嗪、吡唑、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、咪唑，

及/或

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，烷基更佳為甲基。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之化合物，其中

R_1 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡咯啉、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、吡咯、苯并三唑、苯并噁唑側氧基吡咯啶、嘧啶、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為嗎啉或四氫哌喃，

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物，其中

R₂ 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基；其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吲哚啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、哌啶、噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、噻吩、吲哚、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啶、苯并噁唑、側氧基吡咯啶、嘧啶，及/或

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基、異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；環



烷基較佳為環丙基。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，其中

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基，其中

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基較佳為甲基或乙基；

及/或

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基更佳為甲基；

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、**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、嗎啉、吡啶啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物，其中

R₄ 為 H、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、-COOR₅、-CONR₅R₅、-NR₅COR₅、-NR₅R₅" 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

R₄ 為 H 或經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基或經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基)；其中

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基較佳為甲基，

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，較佳為四氫哌喃。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之化合物，其中

R₃、R₄及 R₅獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R^{5m}為 H、未經取代 C₁₋₆ 烷基、未經取代 C₂₋₆ 烯基、未經取代 C₂₋₆ 炔基或-Boc，
其中

烷基為 C₁₋₆ 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳
為甲基或乙基；

及/或

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-
甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基、乙基或異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；較佳為苯基。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，其中

R₆、R_{6'}、R₇ 及 R_{7'}獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C₁₋₆ 烷
基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 烯基、經取代或未經取代 C₂₋₆ 炔基、未經取
代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；其中

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-
甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基或乙基，

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為四氫哌喃。

13. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物，其中

R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基，其中

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，

及/或

C₂₋₆烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之化合物，其中該根據式 I 之化合物選自：

實施例	化學名稱
1	4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
2	9-苯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
3	9-苯甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
4	4-(2-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
5	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
6	9-苯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
7	2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
8	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
9	2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10a	(R)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10b	(S)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
11	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12a	(S)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12b	(R)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
13	2-乙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
14	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸甲酯
15	4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
16	9-苯甲基-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
17	2-異丙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
18	2,2-二甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
19	2-(苯甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
20	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
21	2-亞甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
22	4-(2-氟苯基)-2-亞甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
23	2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
24	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
25	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(3-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
26	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



27	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
28	2-甲基-4-苯基-9-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
29	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
30	9-(2-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
31	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
32	9-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
33	2-甲基-4-苯基-9-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
34	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
35	9-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
36	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)菸鹼甲腈
37	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
38	9-(2-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
39	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
40	2-甲基-4-苯基-9-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
41	2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)異菸鹼甲腈
42	9-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
43	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
44	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
45	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
46	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
47	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
48	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
49	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
50	9-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

51	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
52	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
53	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
54	9-(3-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
55	9-(4-氟苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
56	9-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
57	9-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
58	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
59	2-甲基-4-苯基-9-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
60	2-甲基-4-苯基-9-(3-苯丙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
61	2-甲基-9-(2-(4-甲氧基噻唑-5-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
62	9-(2-(1H-呋喃-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
63	9-(2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
64	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸甲酯
65	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
66	2-甲基-9-(4-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
67	2-甲基-9-(3-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
68	2-甲基-9-(2-硝基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
69	9-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
70	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸甲酯
71	2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基乙醯胺
72	2-甲基-9-(2-苯氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
73	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
74	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
75	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲脒
76	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲脒
77	9-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
78	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)-2-側氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
79	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
80	(Z)-4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
81	4-(2-氟苯基)-9-異戊基-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
82	9-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
83	4-(2-氟苯基)-9-(3-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



84	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
85	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
86	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
87	4-苯甲基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
88	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
89	4-(2-氟苯基)-9-(2-(6-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
90	12-苯基-8-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
91	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
92	8-(3-硝基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
93	<i>N</i> -甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
94	9-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
95	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻唑-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
96	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
97	8-(2-側氧基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
98	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
99	9-(2-側氧基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
100	<i>N</i> -甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基丙醯胺
101	2-甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
102	9-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
103	9-(3-硝基苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
104	4-((6-胺基吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
105	4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
106	(4-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
107	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
108	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
109	12-(4-甲氧基苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
110	2-甲基-9-(2-(3-硝基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
111	9-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
112	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

113	9-(2-(6-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
114	9-(2-(5-氟吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
115	9-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
116	(1-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯
117	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-異丙基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
118	(4-(2-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
119	8-(3-硝基苯乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
120	(4-(2-(13-側氧基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
121	(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
122	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
123	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-2-氬吡啶
124	2-甲基-9-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
125	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
126	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
127a	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
127b	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
128	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
129	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
130	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
131	2-甲基-4-苯基-9-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
132	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
133	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
134	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
135	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
136	9-(2-氟苯乙基)-4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



137	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-甲氧基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
138	4-苯甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
139	4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亞基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
140	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
141	4-(2-氟苯基)-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
142	(Z)-4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亞丙基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
143	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸乙酯
144	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙醯胺
145	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
146	2-甲基-9-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
147	9-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
148	8-(2-氟苄基)-12-(4-甲氧苄基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
149	2-苄基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
150	9-(2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151a	(R)-9-((R)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151b	(R)-9-((S)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151c	(S)-9-((S)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151d	(S)-9-((R)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
152	4-苯甲基-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
153	4-苯甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
154	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
155	4-(3-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
156	2-甲基-4,9-二苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
157	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
158	4-(4-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
159	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-3-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
160	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
161	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-5-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
162	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
163	2-甲基-9-苄基-4-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
164	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
165	9-苄基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
166	4-(3-甲氧苄基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
167	9-苄基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
168	4-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

169	9-苄乙基-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
170	2-甲基-4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
171	2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
172	2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
173	4-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
174	2-甲基-9-苄乙基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
175	2-甲基-9-苄乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
176	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
177	9-苄乙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
178	9-苄乙基-4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
179	4-(3-硝基苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
180	12-(3-甲氧基丙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
181	3-[13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙腈
182	<i>N,N</i> -二甲基-3-[13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
183	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
184	12-(2-甲氧基乙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
185	12-(2-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)乙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
186	3-(13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基)丙酸甲酯
187	8-苄乙基-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
188	9-苄甲基-4-(4-氟苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
189	4-(2-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
190	4-(4-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
191	4-(3-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
192	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
193	4-(2-氯苯基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
194	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
195	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
196	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
197	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸乙酯
198	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲腈
199	2-甲基-4-(3-硝基苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
200	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
201	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
202	4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
203	4-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
204	4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
205	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮



206	4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
207	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
208	4-(3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
209	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
210	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
211	4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
212	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
213	4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
214	2-甲基-9-苯乙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
215	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
216	4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
217	2-甲基-9-苯乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
218	2-甲基-9-苯乙基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
219	8-(2-氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
220	8-(2-氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
221	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
222a	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
222b	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
223	8-(2-氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
224	12-(2-氟苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
225	8-苯乙基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
226	9-(3-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
227	4-(3-胺基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
228	9-(4-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
229	9-(2-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
230	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
231	8-(3-胺基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
232	9-(2-(3-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
233	4-(3-胺基苯甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
234	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

235	9-(3-胺基苳乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
236	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
237	9-(2-(3-胺基-1H-吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
238	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-4-(2-氟苳基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
239	8-(3-胺基苳乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
240	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
242	<i>N</i> -(3-(2-甲基-3-側氧基-9-苳乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苳基)乙醯胺
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
246	<i>N</i> -[3-(2-(13-側氧基-12-苳基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)苳基]乙醯胺
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)異丁醯胺
248	1,1-二甲基-3-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)脲
249	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苳乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苳基)乙醯胺
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-氟苳基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苳基)乙醯胺
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-4-基)乙醯胺
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苳基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺

256	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
259	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)甲磺醯胺
260	<i>N</i> -(3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)甲磺醯胺
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)丙-2-磺醯胺
262	1-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
263	{3-[2-(13-側氧基-12-{5-(三氟甲基)吡啶-2-基}甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基]乙基)苯基}脲
264	1-(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)脲
265	<i>N</i> -(3-(2-{2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}乙基)苯基)胺基磺醯胺
266	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
267	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸
268	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸
269	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸
270	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸
271	<i>N,N</i> -二甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲醯胺
272	<i>N,N</i> -二甲基-2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醯胺
273	<i>N,N</i> -二甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
274	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
275	<i>N</i> -甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
276	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
277	8-(2-羥基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
278	9-(2-羥基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
279	12-(3-羥基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
280	9-(2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

281	4-(2-氟苯基)-9-(2-(2-羟乙氧基)苯乙基)-2-异丙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
282	4-(2-氟苯基)-9-(3-(2-羟乙氧基)苯乙基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
283	2-(羟甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
284	4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
285	9-苯甲基-4-(2-羟基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
286	4-(2-羟基苯基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
287	9-苯甲基-4-(3-羟基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
288	4-(3-羟基苯基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
289	9-(2-羟基苯乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
290	9-(4-羟基苯乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
291	9-(3-羟基苯乙基)-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
292	4-(2-(4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
293	4-(4-羟基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
294	4-(3-羟基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
295	9-(2-羟基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
296	4-(2-羟基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
297	4-(2-氟苯基)-9-(2-羟基苯乙基)-2-异丙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
298	4-(2-氟苯基)-9-(3-羟基苯乙基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
299	2-(2-(4-苯甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
300	9-(2-羟基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
301	4-(2-氟苯基)-2-(羟甲基)-9-(2-羟基苯乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
302	4-(2-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
303	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
304	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
305	9-(2-(5-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
306	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-异丙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
307	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-苯基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
308	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
309	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
310	12-(2-羟基乙基)-8-苯乙基-4-氧杂-8,12-二氮杂二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
311	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氢-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
312	4-(2-氟苯基)-2-异丙基-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
313	4-(2-氟苯基)-2-异丙基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮
314	4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基丙基)-9-苯乙基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

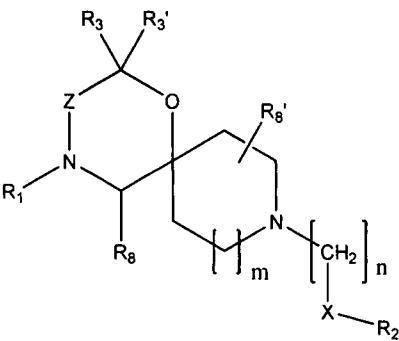


315	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基乙醯胺
316	3-(9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
317	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
318	3-(9-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
319	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
320	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
321	2-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
322	3-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
323	2-(9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醇
324	4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
325	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
326	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
327	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
328	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
329	2-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
330	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
331	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
332	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
333	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
334	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
335	4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
336	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
337	4,9-二苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
338	3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
340	3-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
341	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
342	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
343	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
344	12-苯甲基-8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
345	8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-12-(3-甲基吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
346	3-(12-苯甲基-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
347	3-(12-苯甲基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
348	3-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
349	(<i>R</i>)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
350	(<i>S</i>)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外

消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

15. 一種製備通式 Ia 之化合物之方法，

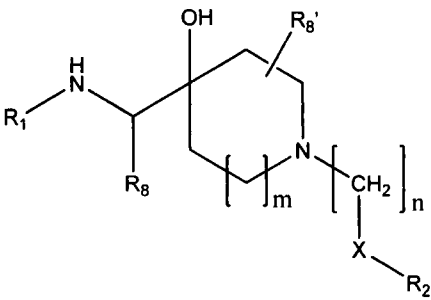


(Ia)

其中 R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₈、R_{8'}、X、Z、m 及 n 為如前述申請專利範圍中所定義；

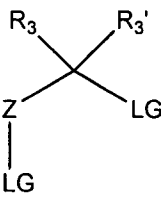
其包含以下步驟：

(a) 使式 Va 化合物



(Va)

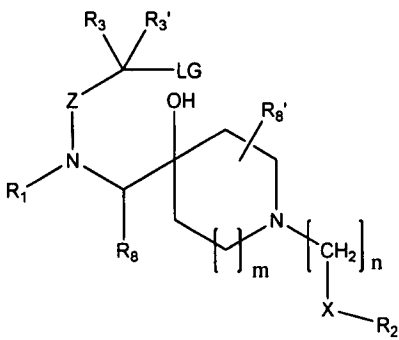
與式 VI 化合物反應，



(VI)

其中 LG 為離去基，R₃、R_{3'}及 Z 如以上申請專利範圍中所定義；

以獲得式 VIIa 化合物

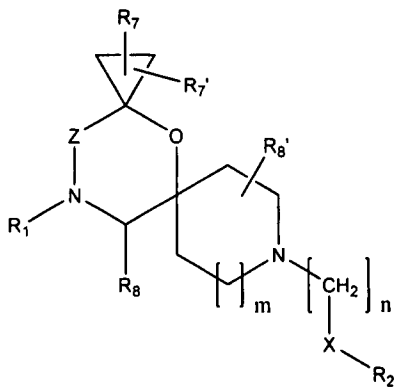


(VIIa)

及

(b) 進行所得化合物在適合之溶劑中，在強鹼存在下且在包含於-78℃與回流溫度之間的溫度下之環化。

16. 一種製備通式 Ifx 之化合物之方法，

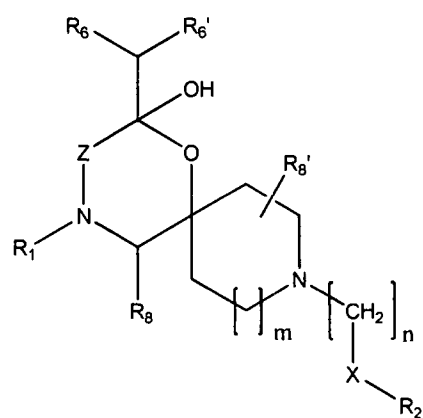


(Ifx)

其中

R₁、R₂、R₈、R₈'、m、n、X 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R₇及 R₇'為氫；

其包含(a)式 XIX_x 化合物之去水

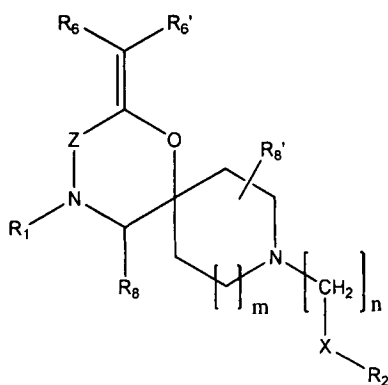


(XIXx)

其中

R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R_6 及 R_6' 為氫；

接著為(b)式 Icx 化合物之環丙烷化



(Icx)

其中 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R_6 及 R_6' 為氫。

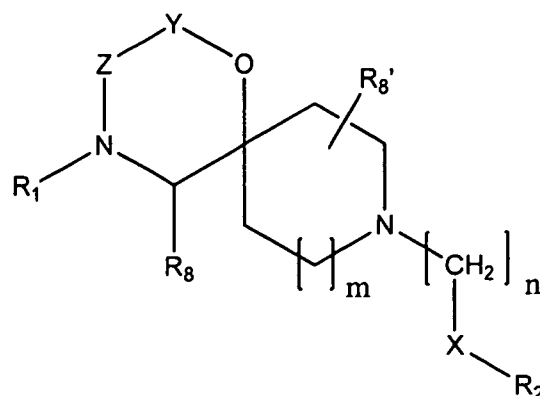
17. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
18. 一種用作藥劑之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項定義之化合

物。

19. 一種用作用於治療疼痛，尤其中度至重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、發炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常疼痛（allodynia）或痛覺過敏之藥劑之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物。

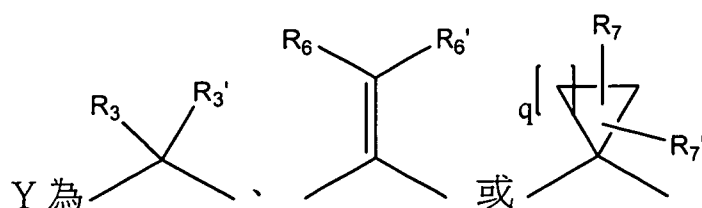
申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



(I)

其中



Z 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CHR}_9-$ ；

m 為 0 或 1；

n 為 1、2 或 3；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(\text{CH}_2)_r-\text{W}-R_1'$ ；

r 為 0、1 或 2；

W 為一鍵、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ ；

R_1' 為 H、 $-\text{CN}$ 、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；

其中 R_1 或 R_1' 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則亦在烷基芳基或

烷基雜環基中經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

X 為一鍵、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(R_4R_4)-$ ；

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

其中 R_2 中之芳基、雜環基或環烷基若經取代，則亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中經選自以下之取代基取代： $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_{5''}$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_{5''}$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_{5''}$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基；其中如 R_3 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則亦在烷基芳基、烷基環烷基或烷基雜環基中經選自 $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ 之取代基取代；

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_{5''}$

或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

其中如 R_4 中所定義之芳基、環烷基及雜環基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 或 $-S(O)_2R_5$ ；

R_4 為 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_5 、 R_5 及 R_5 獨立地選自 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

R_5 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或-Boc；

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；

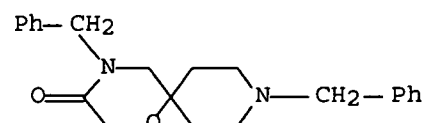
R_8 及 R_8 獨立地選自 H、 $-OR_5$ 、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

R_9 係選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；

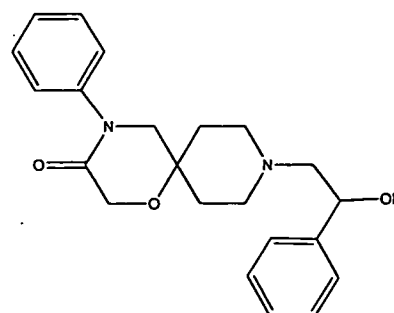
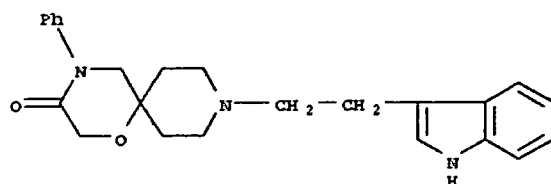
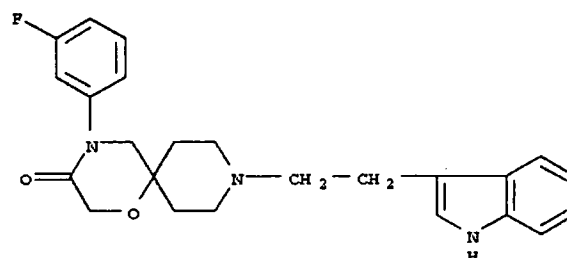
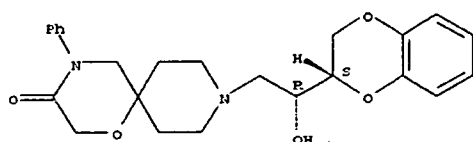
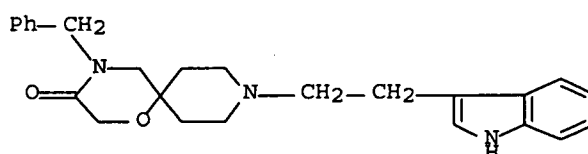
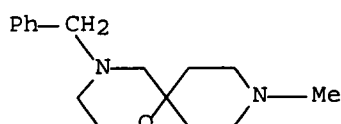
且其中

如 R_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_4 、 R_4 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_8 及 R_9 中所定義之烷基、烯基及炔基若經取代，則經選自以下之取代基取代： $-OR_5$ 、鹵素、 $-CN$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 或 $C(O)NR_5R_5$ ；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽或其對應溶劑合物，其限制條件為當 W 為一鍵時，則 R₁不可為 H、未經取代烷基、未經取代烯基、未經取代炔基或經取代或未經取代環烷基；



自通式 I 排除以下化合物：



2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 為-(CH₂)_r-W-R₁'

或其中

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基或經取代或未經取代烷基雜環基。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項中任一項之根據式 I 之化合物，其中

X 為一鍵；

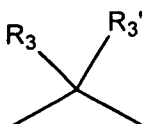
或其中

X 為 $-C(R_4R_4')-$ ；

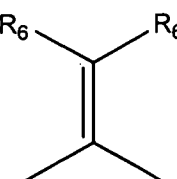
或其中

X 為 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 。

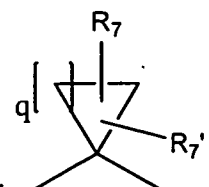
4. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之根據式 I 之化合物，

其中 Y 為 ；

或其中

Y 為 ；

或其中

Y 為 。

5. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

Z 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ，

m 為 1，且

n 為 2。

6. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_1 為經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基或 $-(CH_2)_r-W-R_1$ ，其中芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在該環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在該環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、四氫呋喃、嗎啉、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為吡啶、吡嗪、吡唑、苯并二氧雜環己烷、噻唑、苯并噻唑、嗎啉、四氫呋喃、吡唑、咪唑，

及/或

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，烷基更佳為甲基。

7. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_1 為 H、-CN、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基或 R_5 ；其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，雜環更佳為嗎啉或四氫哌喃，

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

8. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_2 為 H、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基；其中

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噻唑、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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻唑，雜環更佳為吡啶、哌啶、噻唑、嗎啉、四氫哌喃、吡唑、噻吩、吡啶、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啶、苯并噁唑、側氧基吡咯啶、嘧啶，及/或

C₁₋₆ 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，C₁₋₆ 烷基更佳為甲基、異丙基；

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；環

烷基較佳為環丙基。

9. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_3 及 R_3 獨立地選自 H、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代烷基芳基、經取代或未經取代烷基雜環基及經取代或未經取代烷基環烷基，其中

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基較佳為甲基或乙基；

及/或

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基更佳為甲基；

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；更佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、嗎啉、吡啶、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑。

10. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_4 為 H、 $-OR_5$ 、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_3R_5$ 、 $-NR_3COR_5$ 、 $-NR_5R_5'''$ 或經取代或未經取代雜環基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代環烷基，

R_4 為 H 或經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基)；其中

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基較佳為甲基，

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C₃₋₇環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C₃₋₆環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、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、四氫呋喃、嗎啉、吡啶啉、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋唑及噻唑啉，較佳為四氫呋喃。

11. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R₃、R₅及 R₅獨立地選自 H、未經取代 C₁₋₆烷基、未經取代 C₂₋₆烯基、未經取代 C₂₋₆炔基、未經取代芳基或未經取代烷基芳基；

$R_{5''}$ 為 H、未經取代 C_{1-6} 烷基、未經取代 C_{2-6} 烯基、未經取代 C_{2-6} 炔基或 -Boc，

其中

烷基為 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，烷基更佳為甲基或乙基；

及/或

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基更佳為甲基、乙基或異丙基；

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；較佳為苯基。

12. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_6 、 R_6 、 R_7 及 R_7 獨立地選自 H、鹵素、-OR₅、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基、未經取代雜環基、未經取代芳基及未經取代環烷基；其中

C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基， C_{1-6} 烷基更佳為甲基或乙基，

及/或

C_{2-6} 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C_{2-6} 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

及/或

環烷基為 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；較佳為 C_{3-7} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；更佳來自 C_{3-6} 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

及/或

芳基選自苯基、萘基或蒽；較佳為萘基及苯基；

及/或

雜環基為一或多個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統；較佳為一個或兩個飽和或不飽和環、其中至少一個環在環中含有一或多個來自由氮、氧及/或硫組成之群之雜原子的雜環系統，更佳選自咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、呋喃、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氫哌喃、嗎啉、吡嗪、呋喃、三唑、異噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3-b]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、苯并二氧雜環戊烷、苯并二氧雜環己烷、呋喃及噻吩，雜環更佳為四氫哌喃。

13. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中

R_3 及 R_8 獨立地選自 H、-OR₅、鹵素、經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代 C_{2-6} 炔基，其中 C_{1-6} 烷基較佳選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基或 2-甲基丙基，

及/或

C₂₋₆ 烯基較佳選自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

及/或

C₂₋₆ 炔基較佳選自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔。

14. 如申請專利範圍第 1 項與第 2 項中任一項之化合物，其中該根據式 I 之化合物選自：

實施例	化學名稱
1	4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
2	9-苯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
3	9-苯甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
4	4-(2-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
5	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
6	9-苯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
7	2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
8	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
9	2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10a	(R)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
10b	(S)-2-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
11	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12a	(S)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
12b	(R)-2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
13	2-乙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
14	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸甲酯
15	4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
16	9-苯甲基-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
17	2-異丙基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
18	2,2-二甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
19	2-(苯甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
20	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
21	2-亞甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
22	4-(2-氟苯基)-2-亞甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
23	2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
24	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(5-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
25	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(3-硝基吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
26	2-甲基-4-苯基-9-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

27	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
28	2-甲基-4-苯基-9-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
29	9-(2-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
30	9-(2-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
31	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
32	9-(2-(2-胺基吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
33	2-甲基-4-苯基-9-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
34	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
35	9-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
36	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)菸鹼甲腈
37	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
38	9-(2-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
39	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
40	2-甲基-4-苯基-9-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
41	2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)異菸鹼甲腈
42	9-(2-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
43	2-甲基-9-(2-(2-硝基吡啶-3-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
44	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
45	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
46	9-(2-(3-氯吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
47	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
48	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
49	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
50	9-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

51	9-(2-氟苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
52	9-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
53	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻吩-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
54	9-(3-氟苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
55	9-(4-氟苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
56	9-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
57	9-(2-甲氧基苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
58	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
59	2-甲基-4-苯基-9-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
60	2-甲基-4-苯基-9-(3-苯丙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
61	2-甲基-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
62	9-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
63	9-(2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
64	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸甲酯
65	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
66	2-甲基-9-(4-硝基苄基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
67	2-甲基-9-(3-硝基苄基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
68	2-甲基-9-(2-硝基苄基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
69	9-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
70	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸甲酯
71	2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基乙醯胺
72	2-甲基-9-(2-苯氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
73	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
74	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮
75	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
76	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲腈
77	9-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
78	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)-2-側氧乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
79	9-(2-甲氧基苄基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
80	(Z)-4-(2-氟苄基)-9-苄基-2-((四氫-2H-呋喃-4-基)亞甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
81	4-(2-氟苄基)-9-異戊基-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
82	9-(環丙基甲基)-4-(2-氟苄基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
83	4-(2-氟苄基)-9-(3-甲氧基苄基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

84	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
85	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
86	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
87	4-苯甲基-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
88	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
89	4-(2-氟苯基)-9-(2-(6-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
90	12-苯基-8-[2-(吡啶-2-基)乙基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
91	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
92	8-(3-硝基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
93	N-甲基-3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
94	9-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
95	2-甲基-4-苯基-9-(2-(噻唑-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
96	9-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
97	8-(2-側氧基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
98	9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
99	9-(2-側氧基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
100	N-甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙醯胺
101	2-甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
102	9-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
103	9-(3-硝基苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
104	4-((6-胺基吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
105	4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
106	(4-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
107	N-甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
108	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯磺醯胺
109	12-(4-甲氧基苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
110	2-甲基-9-(2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
111	9-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
112	2-甲基-4-苯基-9-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

113	9-(2-(6-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
114	9-(2-(5-氟吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
115	9-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
116	(1-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯
117	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-異丙基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
118	(4-(2-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
119	8-(3-硝基苯乙基)-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
120	(4-(2-(13-側氧基-12-([5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
121	(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
122	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
123	6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)-2-氟吡啶
124	2-甲基-9-(2-(N-嗎啶基)-2-側氧乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
125	9-(2-異丙氧乙基)-2-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
126	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
127a	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
127b	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
128	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
129	2-甲基-9-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
130	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
131	2-甲基-4-苯基-9-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
132	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
133	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
134	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
135	4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-9-(2-甲氧基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
136	9-(2-氟苯乙基)-4-(2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

137	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-甲氧基苄基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
138	4-苯甲基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
139	4-(2-氟苯基)-2-(丙-2-亞基)-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
140	(4-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
141	4-(2-氟苯基)-9-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(丙-2-亞基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
142	(Z)-4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基亞丙基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
143	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸乙酯
144	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-N-苯基丙醯胺
145	2-甲基-4-苯基-9-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
146	2-甲基-9-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
147	9-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
148	8-(2-氟苄基)-12-(4-甲氧苄基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
149	2-苄基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
150	9-(2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151a	(R)-9-((R)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151b	(R)-9-((S)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151c	(S)-9-((S)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
151d	(S)-9-((R)-2-羥基-2-苄基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
152	4-苯甲基-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
153	4-苯甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
154	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
155	4-(3-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
156	2-甲基-4,9-二苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
157	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
158	4-(4-氟苯基)-2-甲基-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
159	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-3-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
160	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
161	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-5-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
162	2-甲基-9-苄基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
163	2-甲基-9-苄基-4-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
164	2-甲基-9-苄基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
165	9-苄基-4-(吡啶-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
166	4-(3-甲氧苄基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
167	9-苄基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
168	4-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苄基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

169	9-苄乙基-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
170	2-甲基-4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧乙基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
171	2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
172	2-甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
173	4-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
174	2-甲基-9-苄乙基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
175	2-甲基-9-苄乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
176	4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
177	9-苄乙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
178	9-苄乙基-4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
179	4-(3-硝基苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
180	12-(3-甲氧基丙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
181	3-[13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙腈
182	N,N-二甲基-3-[13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
183	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
184	12-(2-甲氧基乙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
185	12-(2-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)乙基)-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
186	3-(13-側氧基-8-苄乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基)丙酸甲酯
187	8-苄乙基-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
188	9-苄基-4-(4-氟苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
189	4-(2-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
190	4-(4-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
191	4-(3-氟苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
192	4-(2-氟苯基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
193	4-(2-氯苯基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
194	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
195	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
196	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
197	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸乙酯
198	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲腈
199	2-甲基-4-(3-硝基苯基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
200	2-甲基-4-(1-甲基-1H-呋唑-3-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
201	2-甲基-4-(1-甲基-1H-呋唑-6-基)-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
202	4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
203	4-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
204	4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
205	2-甲基-9-苄乙基-4-(吡啶-4-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

206	4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
207	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
208	4-(3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
209	2-甲基-9-苯乙基-4-(噻唑-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
210	2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
211	4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
212	2-甲基-9-苯乙基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
213	4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
214	2-甲基-9-苯乙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
215	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
216	4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
217	2-甲基-9-苯乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
218	2-甲基-9-苯乙基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
219	8-(2-氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
220	8-(2-氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
221	9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
222a	(R)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
222b	(S)-9-(2-氟苯乙基)-2-甲基-4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮鹽酸鹽
223	8-(2-氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮鹽酸鹽
224	12-(2-氟苯基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
225	8-苯乙基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
226	9-(3-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
227	4-(3-胺基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
228	9-(4-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
229	9-(2-胺基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
230	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
231	8-(3-胺基苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
232	9-(2-(3-胺基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
233	4-(3-胺基苯甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
234	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

235	9-(3-胺基苄乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
236	9-(2-(5-胺基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
237	9-(2-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
238	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
239	8-(3-胺基苄乙基)-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
240	9-(2-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
242	<i>N</i> -(3-(2-甲基-3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯基)乙醯胺
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
246	<i>N</i> -[3-(2-{13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基}乙基)苯基)乙醯胺
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)異丁醯胺
248	1,1-二甲基-3-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
249	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苄乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)乙醯胺
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-側氧基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-4-基)乙醯胺
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)乙醯胺

256	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)甲磺醯胺
259	<i>N</i> -(3-((3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)甲基)苯基)甲磺醯胺
260	<i>N</i> -[3-(2-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基)苯基]甲磺醯胺
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)丙-2-磺醯胺
262	1-(3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)脲
263	{3-[2-(13-側氧基-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)乙基]苯基}脲
264	1-(6-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)吡啶-2-基)脲
265	<i>N</i> -[3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基]胺基磺醯胺
266	3-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
267	4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲酸
268	3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲酸
269	3-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)丙酸
270	2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙酸
271	<i>N,N</i> -二甲基-3-(2-甲基-3-側氧基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯甲醯胺
272	<i>N,N</i> -二甲基-2-(3-側氧基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醯胺
273	<i>N,N</i> -二甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
274	<i>N</i> -甲基-4-(2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯甲醯胺
275	<i>N</i> -甲基-3-[13-側氧基-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-12-基]丙醯胺
276	3-(2-(4-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
277	8-(2-羥基-2-苯乙基)-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
278	9-(2-羥基-2-苯乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
279	12-(3-羥基丙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
280	9-(2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

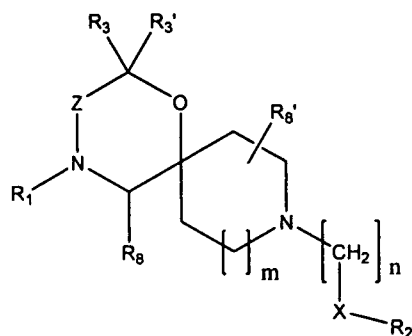
281	4-(2-氟苯基)-9-(2-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
282	4-(2-氟苯基)-9-(3-(2-羥乙氧基)苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
283	2-(羥甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
284	4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
285	9-苯甲基-4-(2-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
286	4-(2-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
287	9-苯甲基-4-(3-羥基苯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
288	4-(3-羥基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
289	9-(2-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
290	9-(4-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
291	9-(3-羥基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
292	4-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
293	4-(4-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
294	4-(3-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
295	9-(2-羥基苯乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
296	4-(2-羥基苯基)-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
297	4-(2-氟苯基)-9-(2-羥基苯乙基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
298	4-(2-氟苯基)-9-(3-羥基苯乙基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
299	2-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
300	9-(2-羥基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
301	4-(2-氟苯基)-2-(羥甲基)-9-(2-羥基苯乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
302	4-(2-氟苯基)-2-(3-羥基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
303	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
304	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
305	9-(2-(5-胺基-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
306	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-4-(2-氟苯基)-2-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
307	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
308	8-[2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基]-12-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
309	9-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙基)-2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
310	12-(2-羥基乙基)-8-苯乙基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
311	4-(2-氟苯基)-9-苯乙基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
312	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
313	4-(2-氟苯基)-2-異丙基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮
314	4-(2-氟苯基)-2-(3-甲氧基丙基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮

315	<i>N</i> -甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)- <i>N</i> -苯基乙醯胺
316	3-(9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
317	9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
318	3-(9-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)苯酚
319	2-(甲氧基甲基)-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
320	9-(3-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
321	2-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
322	3-(2-(4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
323	2-(9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-基)乙醇
324	4-苯甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
325	9-苯乙基-4-(噻唑-4-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
326	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
327	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
328	2-甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
329	2-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
330	2-甲基-9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
331	2-甲基-9-苯乙基-4-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
332	9-(4-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
333	4-(3-甲氧基苯基)-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
334	9-(2-甲氧基苯乙基)-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
335	4-苯甲基-2-甲基-9-苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
336	9-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
337	4,9-二苯乙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
338	3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-苯甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙醯胺
340	3-甲基-9-苯乙基-4-苯基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷
341	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
342	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
343	8-(2,5-二氟苯乙基)-12-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-13-酮
344	12-苯甲基-8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
345	8-(2-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-12-(3-甲基吡啶-2-基)-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷
346	3-(12-苯甲基-13-側氧基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
347	3-(12-苯甲基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
348	3-(13-側氧基-12-苯基-4-氧雜-8,12-二氮雜二螺[2.1.5.3]十三烷-8-基)丙酸甲酯
349	(<i>R</i>)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮
350	(<i>S</i>)-2-苯甲基-9-苯基-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮；

視情況呈一種立體異構體，較佳為對映異構體或非對映異構體形式、外

消旋體或呈至少兩種立體異構體，較佳對映異構體及/或非對映異構體之任何混合比率的混合物形式、或其對應鹽。

15. 一種製備通式 Ia 之化合物之方法，

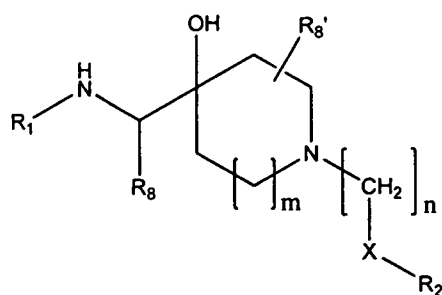


(Ia)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 Z 、 m 及 n 為如前述申請專利範圍中所定義；

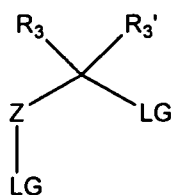
其包含以下步驟：

(a) 使式 Va 化合物



(Va)

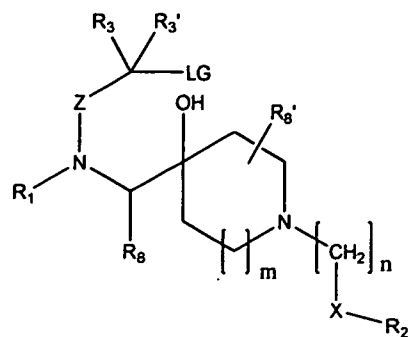
與式 VI 化合物反應，



(VI)

其中 LG 為離去基， R_3 、 R_3' 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義；

以獲得式 VIIa 化合物

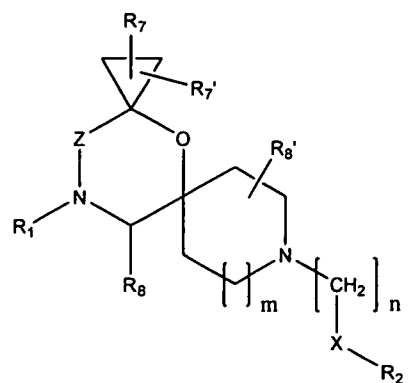


(VIIa)

及

(b) 進行所得化合物在適合之溶劑中，在強鹼存在下且在包含於-78℃與回流溫度之間的溫度下之環化。

16. 一種製備通式 Ifx 之化合物之方法，

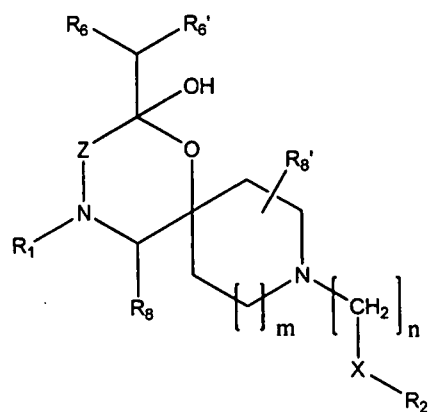


(Ifx)

其中

R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 m 、 n 、 X 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R_7 及 R_7' 為氫；

其包含(a)式 XIXx 化合物之去水

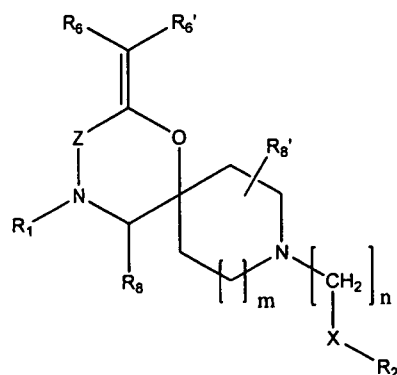


(XIXx)

其中

R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R_6 及 R_6' 為氫；

接著為(b)式 Icx 化合物之環丙烷化



(Icx)

其中 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n 及 Z 如以上申請專利範圍中所定義且 R_6 及 R_6' 為氫。

17. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
18. 一種用作藥劑之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項定義之化合

物。

19. 一種用作用於治療疼痛，尤其中度至重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏頭痛、發炎性疼痛、急性疼痛或神經病性疼痛、異常疼痛（allodynia）或痛覺過敏之藥劑之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物。