



(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 201600522 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：104105431

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/107(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/20

歐盟內部市場調和局

14155965.8

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：多藍提 可西摩 DOLENTE, COSIMO (IT)；倫茲 舒密特 法拉利 RUNTZ-

SCHMITT, VALERIE (FR)；史耐德 派屈克 SCHNIDER, PATRICK (CH)；費斯

金 伯恩哈得 FASCHING, BERNHARD (AT)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 170 頁

(54)名稱

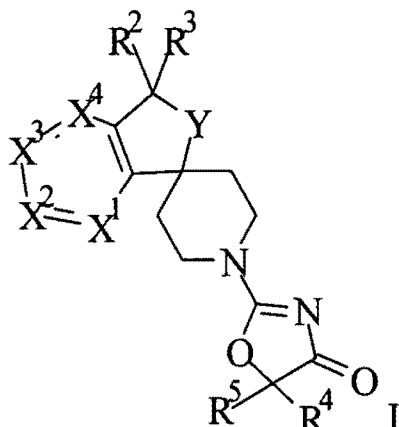
螺-^嗎唑酮

SPIRO-OXAZOLONES

(57)摘要

本發明提供可^嗎充當 V1a 受體調節劑且尤其是 V1a 受體拮抗劑之螺-^嗎唑酮、其等製造、含有其等之醫藥組合物，及其等作為藥劑之用途。本發明化合物適用作在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊性地及中樞性地作用的治療劑。

The present invention provides spiro-oxazolones, which act as V1a receptor modulators, and in particular as V1a receptor antagonists, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments. The present compounds are useful as therapeutics acting peripherally and centrally in the conditions of inappropriate secretion of vasopressin, anxiety, depressive disorders, obsessive compulsive disorder, autistic spectrum disorders, schizophrenia, aggressive behavior and phase shift sleep disorders, in particular jetlag.



發明摘要

※ 申請案號： 104105471

※ 申請日： 104.2.16

※IPC 分類： C07D 491/107 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】

螺-噁唑酮

SPIRO-OXAZOLONES

【中文】

● 本發明提供可噁充當V1a受體調節劑且尤其是V1a受體拮抗劑之螺-噁唑酮、其等製造、含有其等之醫藥組合物，及其等作為藥劑之用途。本發明化合物適用作在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊性地及中樞性地作用的治療劑。

【英文】

● The present invention provides spiro-oxazolones, which act as V1a receptor modulators, and in particular as V1a receptor antagonists, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments. The present compounds are useful as therapeutics acting peripherally and centrally in the conditions of inappropriate secretion of vasopressin, anxiety, depressive disorders, obsessive compulsive disorder, autistic spectrum disorders, schizophrenia, aggressive behavior and phase shift sleep disorders, in particular jetlag.

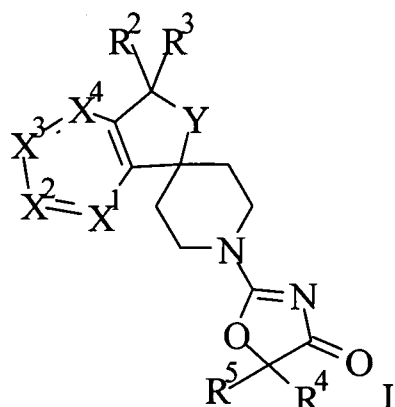
【代表圖】

【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】

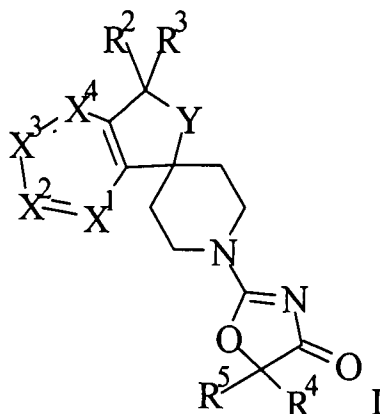
螺-呋唑酮

SPIRO-OXAZOLONES

本發明提供呋可充當V1a受體調節劑且尤其V1a受體拮抗劑之螺-呋唑酮、其等製造、含有其等之醫藥組合物；及其等作為藥劑之用途。本發明化合物適用作在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊性地及中樞性地作用的治療劑。

【技術領域】

本發明提供一種式I化合物，



其中取代基及變數如下文及申請專利範圍中所描述，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物為適用於治療自閉症系列障礙之V1a受體拮抗劑。

【先前技術】

已知三種均屬於第I類G蛋白偶合受體之升壓素受體。V1a受體在大腦、肝臟、血管平滑肌、肺、子宮及睪丸中表現，V1b或V3受體在

大腦及腦下垂體中表現，V2受體在腎臟中表現，在此其調節水再吸收且介導升壓素之抗利尿效應(Robben等人)¹。對V2受體具有活性之化合物可因此對血液內穩定造成副作用。

催產素受體與升壓素受體家族相關且介導神經激素催產素在大腦及周邊區域中之效應。威信催產素具有中樞抗焦慮效應(Neumann)²。因此，中樞催產素受體拮抗作用可能產生抗焦慮效應，其被視為非所需副作用。

在大腦中，升壓素充當神經調節物質且在壓力期間在扁桃體中升高(Ebner等人)³。已知壓力生活事件可觸發嚴重抑鬱症及焦慮症(Kendler等人)⁴，且兩者均具有極高共同罹病率，其中焦慮症通常先於嚴重抑鬱症(Regier等人)⁵。V1a受體在大腦且尤其如對調節焦慮起重要作用之扁桃體、側隔壁及海馬體之邊緣區域中廣泛表現。實際上，V1a基因剔除小鼠在十字迷宮、開放野外及明暗箱中展示焦慮行為減少(Bielsky等人)⁶。在隔膜中使用反義寡核苷酸注射調降V1a受體亦導致焦慮行為減少(Landgraf等人)⁷。升壓素或V1a受體亦牽涉其他神經心理學病症：基因研究將人類V1a受體之啟動子中之序列多形現象與自閉症系列障礙聯繫起來(Yirmiya等人)⁸，展示升壓素之鼻內投與影響人類男性之攻擊性(Thompson等人)⁹，且發現精神分裂症患者(Raskind等人)¹⁰及患有強迫症之患者(Altemus等人)¹¹中之升壓素含量升高。

自閉症系列障礙(ASD)為臨床異質性病狀，其特徵為社會化及語言缺陷。ASD包括大範圍異常，包括對組織情感關係的真性能力缺失，交互性社交互動、口頭及非口頭交流中之行為異常，與刻板動作及反覆行為相關的對周圍環境之有限關注(Bourreau等人, 2009)¹²。迄今為止之研究指出可能涉及遺傳傾向性，並且必須考慮環境因素(Bourgeron, 2009)¹³。目前不存在治療ASD之有效生物/醫藥治療方

法。

上視束交叉核(SCN)為調節晝夜節律之身體內源性時鐘，且已知其富含升壓素神經元(Kalsbeek等人2010)¹⁴，以24小時晝夜節律產生及釋放升壓素(Schwartz等人1983)¹⁵。先前技術未能表明升壓素對晝夜節律之主要調節效應。布拉特鹵伯勒大鼠(Brattleboro rat) (因點突變天然缺乏升壓素之大鼠品系)在其晝夜節律中不具有明顯缺陷(Groblewski等人1981)¹⁶。在倉鼠SCN中直接注射升壓素對晝夜相移不具有有效應(Albers等人1984)¹⁷。相比而言，展示升壓素受體以更細微方式調節晝夜時鐘。Yamaguchi等人(2013)¹⁸表明V1a基因剔除及V1a/V1b雙基因剔除小鼠在晝夜相位前移或相位後移(模擬人類時差實驗)之後展示對新光/暗循環之較快再同步(reentrainment)。在經由小型泵對SCN直接慢性投與V1a與V1b小分子拮抗劑混合物之後獲得相同結果。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明之目標為式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽、上述化合物之製備、含有其等之藥劑及其等製造以及上述化合物在治療性及/或預防性治療與V1a受體調節，且尤其V1a受體拮抗作用相關的疾病及病症中之用途。本發明之另一目標為提供V1a受體之選擇性抑制劑，因為預期對V1a受體之選擇性使得導致諸如上文所述之非所需脫靶相關副作用的可能性低。

在本說明書中使用之通用術語之以下定義無關於所述術語是否單獨或與其他基團組合出現均適用。

單獨或與其他基團組合之術語「C₁₋₆烷基」表示可為直鏈或具有單個或多個分支的分支鏈烴基，其中烷基一般包含1至6個碳原子，例

如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、異丙基(isopropyl/i-propyl)、正丁基、異丁基(i-butyl/isobutyl)、2-丁基(第二丁基)、第三丁基(t-butyl/tert-butyl)、異戊基、2-乙基-丙基、1,2-二甲基-丙基及其類似基團。特定「C₁₋₆烷基」具有1至4個碳原子(「C₁₋₄烷基」)。特別基團為甲基。

單獨或與其他基團組合之術語「芳基-C₁₋₆烷基」係指經如本文所定義之一個芳基取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。

單獨或與其他基團組合之術語「羥基-C₁₋₆烷基」係指經如本文所定義之一個羥基取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C₁₋₆烷基」係指經一或多個鹵素，尤其1-5個鹵素，更特定1-3個鹵素(「鹵素-C₁₋₃烷基」)，特別1個鹵素或3個鹵素取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。特定鹵素為氟。特定「鹵素-C₁₋₆烷基」為「氟-C₁₋₆烷基」。實例為CH₂F、CHF₂及CF₃。

單獨或與其他基團組合之術語「C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基」係指經如本文所定義之一個C₃₋₁₀環烷基取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。

單獨或與其他基團組合之術語「雜芳基-C₁₋₆烷基」係指經如本文所定義之一個雜芳基-C₁₋₆烷基取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。

單獨或與其他基團組合之術語「雜環基-C₁₋₆烷基」係指經如本文所定義之一個雜環基-C₁₋₆烷基取代之如本文所定義之C₁₋₆烷基。

術語「C₂₋₆烯基」表示具有2至6個碳原子，尤其2至4個碳原子，具有至少一個雙鍵之單價直鏈或分支鏈烴基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、正丁烯基及第三丁烯基及其類似基團。特定「C₂₋₆烯基」為丙-2-烯基及2-甲基丙-2-烯基。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C₂₋₆烯基」係指經一或多個鹵素，尤其1-5個鹵素，更特定1-3個鹵素(「鹵素-C₂₋₆烯基」)，特別1個鹵素或3個鹵素取代之如本文所定義之C₂₋₆烯基。特定鹵素為氟。特定「鹵素-C₂₋₆烯基」為「氟-C₂₋₆烯基」。實例為2-(三氟甲基)丙-2-烯

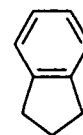
基。

術語「 C_{2-6} 炔基」表示具有2至6個碳原子，尤其2至4個碳原子且包含1、2或3個參鍵之單價直鏈或分支鏈飽和烴基。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基及其類似基團。特定「 C_{2-6} 炔基」為丙-2-炔基及丁-2-炔基。

單獨或與其他基團組合之術語「羥基」係指-OH。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素」表示氯(Cl)、碘(I)、氟(F)及溴(Br)。

單獨或與其他基團組合之術語「側氧基」係指=O。



單獨或與其他基團組合之術語「茛滿基」係指基團

單獨或與其他基團組合之術語「苯甲基」係指苯基- CH_2 -。

單獨或與其他基團組合之術語「 C_{1-6} 烷基-COO-」係指 C_{1-6} 烷基-(C=O)-O-。

單獨或與其他基團組合之術語「 C_{1-6} 烷基-OOC-」係指 C_{1-6} 烷基-O-(C=O)-。

單獨或與其他基團組合之術語「 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_3SiO-$ 」係指獨立地經如本文所定義之3個 C_{1-6} 烷基取代且經由-O-連接之Si。實例為[第三丁基(二甲基)Si]-O-。

單獨或與其他基團組合之術語「 C_{1-6} 烷氧基」表示可為直鏈或具有單個或多個分支的分支鏈-O- C_{1-6} 烷基，其中烷基一般包含1至6個碳原子，例如甲氧基(OMe, MeO)、乙氧基(OEt)、丙氧基、異丙氧基(isopropoxy/i-propoxy)及其類似基團。特定「 C_{1-6} 烷氧基」具有1至4個碳原子(「 C_{1-4} 烷氧基」)。特別基團為OMe。

單獨或與其他基團組合之術語「芳基」係指包含6至14個，較佳

6至10個碳原子且具有一個芳環或多個稠合環(其中所有環為芳族)之芳族碳環基。「芳基」之實例包括聯苯基、萘基、苯基(Ph)及其類似基團。特定「芳基」為苯基。

單獨或與其他基團組合之術語「C₃₋₁₀環烷基」表示具有3至10個環碳原子之單價飽和單環或雙環烴基，尤其具有3至7個環碳原子之單價飽和單環烴基(「C₃₋₇環烷基」)。雙環C₃₋₁₀環烷基可包含稠合在一起之2個環，其中至少一個此類環為飽和且另一個可為不飽和，尤其可為苯基。特定環烷基為單環的。單環環烷基之實例為環丙基、環丁烷基(環丁基)、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為茚滿基、雙環[3.1.0]己基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氫并環戊二烯基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-1H-茚基、1,2,3,3a,4,5,6,7,8,8a-十氫萘基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「C₃₋₁₀環烯基」表示具有3至10個環碳原子，尤其5個環碳原子之單環部分飽和烴基，其中至少一個環為部分飽和且另一個可為飽和。特定C₃₋₁₀環烯基為具有一個雙鍵之環，例如環戊烯基。雙環C₃₋₁₀環烯基為1,2,3,3a,4,5-六氫并環戊二烯基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「雜環烷基」或「雜環基」係指含有選自N、O或S之1、2或3個雜原子之3至10員，尤其5至7員飽和單環或雙環。雙環雜環烷基可包含稠合在一起之2個環，其中至少一個此類環為飽和且含有雜原子作為環原子(亦即，氮、氧或硫)。雜環烷基部分之實例為氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、吡咯啉基、吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基、3,4a,5,6,7,7a-六氫-2H-環戊[b][1,4]二氧雜環己烯基、4,5,6,6a-四氫-3aH-環戊[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯基、3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊[c]呋喃基及

其類似基團。特定雜環烷基為四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、吡咯啉基、哌啉基、2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基、3,4a,5,6,7,7a-六氫-2H-環戊[b][1,4]二氧雜環己烯基、4,5,6,6a-四氫-3aH-環戊[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯基及3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊[c]呋喃基。

當提及雜環烷基上之取代基時，術語「側氧基」意謂氧原子連接至雜環烷基環。因此，「側氧基」可替代碳原子上之兩個氫原子，或其可簡單地連接至硫，使得硫以氧化形式存在，亦即帶有一或兩個氧，如基團-SO₂。

單獨或與其他基團組合之術語「雜芳基」係指具有單個4至8員環或多個稠合環(包含6至14個，更佳6至10個環原子且含有單獨地選自N、O及S，尤其N及O之1、2或3個雜原子)的芳族碳環基，其中所有雜環為芳族。「雜芳基」之實例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基及其類似基團。特定「雜芳基」為吡啶基及噻吩基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適合用於與人類及動物組織接觸之鹽。與無機酸及有機酸形成適合鹽之酸的實例為(但不限於)乙酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、鹽酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷-磺酸、硝酸、磷酸、對甲苯磺酸、丁二酸、硫酸(sulfuric acid/sulphuric acid)、酒石酸、三氟乙酸及其類似者。特定酸為甲酸、三氟乙酸及鹽酸。特定為鹽酸、三氟乙酸及反丁烯二酸。

術語「醫藥學上可接受之載劑」及「醫藥學上可接受之輔助物質」係指與調配物之其他成分相容之載劑及輔助物質，諸如稀釋劑或賦形劑。

術語「醫藥組合物」涵蓋包含預定量或比例之指定成分之產物，以及由組合指定量之指定成分直接或間接產生之任何產物。特定言之，其涵蓋包含一或多種活性成分及視情況存在之包含惰性成分之

載劑的產物，以及由任何兩種或兩種以上成分組合、複合或聚集，或由一或多種成分解離，或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用直接或間接產生的任何產物。

術語「半最大抑制濃度」(IC_{50})表示獲得活體外生物過程50%抑制所需之特定化合物的濃度。 IC_{50} 值可對數轉換成 pIC_{50} 值($-\log IC_{50}$)，其中較大值指示按指數形式增大之效能。 IC_{50} 值不為絕對值，而是視實驗條件(例如所用濃度)而定。可使用Cheng-Prusoff方程式(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)將 IC_{50} 值轉換成絕對抑制常數(K_i)。術語「抑制常數」(K_i)表示特定抑制劑對受體之絕對結合親和力。其係使用競爭結合分析來量測且等於若不存在競爭配位體(例如放射性配位體)，特定抑制劑將佔據50%受體之濃度。 K_i 值可對數轉換成 pK_i 值($-\log K_i$)，其中較大值指示按指數形式增大之效能。

術語「拮抗劑」表示減少或阻止如例如 Goodman 及 Gilman 之「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第7版」第35頁, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985中所定義之另一化合物之作用的化合物。特定言之，拮抗劑係指減輕促效劑效應之化合物。「競爭性拮抗劑」結合至與促效劑相同的受體位點，但不活化受體，因此阻斷促效劑作用。「非競爭性拮抗劑」結合至受體上之異位(非促效劑)位點以阻止活化受體。「可逆拮抗劑」非共價結合至受體，因此可「洗脫(wash out)」。「不可逆拮抗劑」共價結合至受體且無法藉由競爭配位體或洗滌置換。

「治療有效量」意謂當向個體投與以治療疾病病況時足以實現對疾病病況之該治療的化合物之量。「治療有效量」將視化合物、治療之疾病病況、治療之疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥之途徑及形式、主治醫療或獸醫從業者之判斷及其他因素而變化。

當提及變數時，術語「如本文所定義」及「如本文所描述」以引用方式併入該變數之廣泛定義以及較佳、更佳及最佳定義(若存在)。

當提及化學反應時，術語「處理」、「接觸」及「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上反應劑以產生指定及/或所需產物。應瞭解，產生指定及/或所需產物之反應可未必直接由最初添加之兩種試劑之組合產生，亦即，可存在一或多種在混合物中產生之中間物，最終使得所指示及/或所需產物形成。

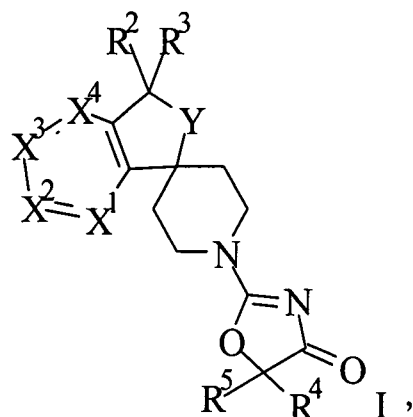
術語「芳族」表示如文獻，尤其IUPAC¹⁹中所定義之芳族性之習知概念。

術語「醫藥學上可接受之賦形劑」表示不具有治療活性且無毒之任何成分，諸如用於調配醫藥產物之崩解劑、黏合劑、填充劑、溶劑、緩衝劑、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑或潤滑劑。

術語「自閉症系列」及「自閉症系列障礙」概述歸類為泛發性發育障礙之病狀，其包括(但不限於)自閉症、亞斯伯格症候群(Asperger syndrome)、未另明示之泛發性發育障礙(PDD-NOS)、兒童期崩解症、瑞特氏症候群(Rett syndrome)及易脆X症，尤其自閉症。此等病症典型地特徵在於社交缺陷、交流困難、刻板或反覆行為及關注及認知延遲。

術語「相移睡眠障礙」概述歸類為晝夜節律，亦即生物體(例如人類)產生之大致24小時循環紊亂之病狀。相移睡眠障礙包括(但不限於)如時差之暫態病症或因工作、社交責任或疾病所致的睡眠時間表變化，以及如睡眠相位後移症候群(DSPS)、睡眠相位後移型(DSPT)、睡眠相位前移症候群(ASPS)及不規則睡眠-覺醒週期之慢性病症。

詳言之，本發明提供通式I之化合物



其中

X^1 C-R¹或N；

X^2 C-R¹或N；

X^3 C-R¹或N；

X^4 C-R¹或N；

其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中僅一者為N或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 均為C-R¹；

Y為O或S(O)_m；

m為0、1或2；

R¹各分別選自由氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基-及C₁₋₆烷氧基-組成之群；

R²選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

R³選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

或R²及R³合起來為=O；

R⁴選自由以下組成之群

i) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中芳基部分可視情況經鹵素取代，

ii) C₁₋₆烷氧基-CH₂-，

iii) C₁₋₆烷基-，

iv) C₂₋₆烯基-CH₂-，

v) C₂₋₆炔基-CH₂-，

vi) 鹵素-C₁₋₆烷基-，

vii) 鹵素-C₂₋₆烯基-CH₂-，及

viii) 氫；

R⁵ 選自由以下組成之群

i) 芳基-，

ii) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中

芳基部分可視情況經C₁₋₆烷基、鹵素-C₁₋₆烷基或鹵素取代，及

C₁₋₆烷基部分可視情況經C₁₋₆烷基-COO-、鹵素或羥基取代，

iii) C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-，

iv) 鹵素-C₁₋₆烷基-，

v) 雜芳基-C₁₋₆烷基-，其中雜芳基部分可視情況經鹵素取代，

vi) 雜環烷基-C₁₋₆烷基-，

vii) C₁₋₆烷基-，

viii) 視情況經鹵素、(C₁₋₆烷基)₃SiO-、C₁₋₆烷基-COO-或C₁₋₆烷基-OOC-取代之C₂₋₆烯基-CH₂-，

ix) C₁₋₆烷氧基-CH₂-，及

x) C₂₋₆炔基-CH₂-；

或R⁴及R⁵合起來選自由以下組成之群

i) 視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-OOC-、C₁₋₆烷基-COO-、鹵素、鹵素-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基或側氧基取代之C₃₋₁₀環烷基；

ii) 視情況經苯甲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環烷基；

iii) 視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₃SiO-C₁₋₆烷基-或羥基-C₁₋₆烷基取代之C₃₋₁₀環烯基，及

iv) 當Y為SO₂時，為茛滿基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中

X^1 C-R¹或N；

X^2 C-R¹或N；

X^3 C-R¹或N；

X^4 C-R¹或N；

其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中僅一者為N或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 均為C-R¹；

Y為O；

R¹各分別選自由氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基-及C₁₋₆烷氧基-組成之群；

R²選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

R³選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

或R²及R³合起來為=O；

R⁴選自由以下組成之群

i) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中芳基部分可視情況經鹵素取代，

ii) C₁₋₆烷基-，

iii) C₂₋₆烯基-CH₂-，

iv) C₂₋₆炔基-CH₂-，

v) 鹵素-C₂₋₆烯基-CH₂-，及

vi) 氫；

R⁵ 選自由以下組成之群

i) 芳基-，

ii) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中

芳基部分可視情況經C₁₋₆烷基、鹵素-C₁₋₆烷基或鹵素取代，及

C₁₋₆烷基部分可視情況經C₁₋₆烷基-COO-、鹵素或羥基取代，

iii) C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-，

iv) 雜芳基-C₁₋₆烷基-，其中雜芳基部分可視情況經鹵素取代，

v) 雜環烷基-C₁₋₆烷基-

vi) C₁₋₆烷基-

vii) 視情況經鹵素、(C₁₋₆烷基)₃SiO-、C₁₋₆烷基-COO-或C₁₋₆烷基-OOC-取代之C₂₋₆烯基-CH₂-，

viii) C₁₋₆烷氧基-CH₂-，及

ix) C₂₋₆炔基-CH₂-；

或R⁴及R⁵合起來選自由以下組成之群

i) 視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-OOC-、C₁₋₆烷基-COO-、鹵素、鹵素-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基或側氧基取代之C₃₋₁₀環烷基；

ii) 視情況經苯甲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環烷基；及

iii) 視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₃SiO-C₁₋₆烷基-或羥基-C₁₋₆烷基取代之C₃₋₁₀環烯基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中X¹、X²、X³及X⁴各為C-H，Y為O，R²及R³各分別為H、甲基或合起來為=O，R⁴為氫或甲基且R⁵為丁基、苯甲基或環戊基-CH₂-。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中X¹、X²、X³及X⁴各為C-H，Y為O，R²及R³各分別為H、甲基或合起來為=O，且R⁴及R⁵合起來為視情況經鹵素取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經C₁₋₆烷基取代之雜環烷基或視情況經鹵素-C₁₋₆烷基取代之C₃₋₁₀環烯基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中X¹、X²、X³及X⁴各為C-H，Y為SO₂，R²及R³各分別為H、甲基或合起來為=O，且R⁴及R⁵合起來為茚滿基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各為C-H，Y為O， R^2 及 R^3 為=O， R^4 為氫或甲基且 R^5 為丁基、苯甲基、4-氯苯基)(經基)甲基或環戊基-CH₂-。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各為C- R^1 ，且各 R^1 分別選自由氫、鹵素及C₁₋₆烷氧基組成之群。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各為CH。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^1 為氫。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中Y為O。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中Y為SO₂且 R^4 及 R^5 合起來為茚滿基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中Y為SO₂。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^2 為氫。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^3 為氫。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^2 及 R^3 為=O。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^4 為氫或C₁₋₆烷基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中 R^4 為氫或甲基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中

R⁴為氫。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁴為甲基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁵為苯甲基或C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基-。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁵為苯甲基或環戊基-CH₂-。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁴及R⁵合起來為

- i) 視情況經鹵素取代之C₃₋₁₀環烷基；
- ii) 視情況經C₁₋₆烷基取代之雜環烷基；
- iii) 視情況經鹵素-C₁₋₆烷基取代之C₃₋₁₀環烯基，及
- iv) 當Y為SO₂時，為茛滿基；

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁴及R⁵合起來為視情況經鹵素-C₁₋₆烷基取代之環戊烯基、視情況經鹵素取代之環己基或視情況經C₁₋₆烷基取代之2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其中R⁴及R⁵合起來為視情況經CF₃取代之環戊烯基、視情況經氟取代之環己基或視情況經甲基取代之2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其選自由以下組成之群

(-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

乙酸(4-氯苯基)[4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲酯，

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-(4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-4-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-溴-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-丁基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(8,8-二氟-4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a，

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b，

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5,5-雙(4-氯苯甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮，

1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體A，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體B，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體A，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體B，

1'-{5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𨇓唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,7-二氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a',4',6',6a'-四氫-1'H,4H-螺[1,3-呔唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a',4'-二氫-1'H,4H-螺[1,3-呔唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-7-(三氟甲基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呔唑]-4'-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮8,8-二氧化物，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-2,3,4a,5,7,7a-六氫-4'H-螺[環戊并[b][1,4]二氧雜環己烯-6,5'-[1,3]呔唑]-4'-酮非對映異構體b，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呔唑]-4'-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊并[c]呋喃-5,5'-[1,3]呔唑]-4'-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-

烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

2'-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-二氫-4'H-螺[茚-2,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮，

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,5-雙(2-(三氟甲基)烯丙基)噁唑-4(5H)-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-4'H-螺[環戊并[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯-5,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮2-氧化物，

2-甲基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體a，

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體b，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B，

5-(2-溴丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-

1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(2-甲基丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(4-氯苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(丁-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(環己基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮對映異構體A，

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮對映異構體B，

5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-

1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B，

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-(丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-雙(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-雙(4-氯苯基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-二(丁-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)噁唑-4(5H)-酮，

5,5-二(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(氟)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(6-氯哌啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)丙-2-烯-1-基]-5-(丙-

2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[羟基(苯基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-{[4-(二氟甲基)苯基](二氟)甲基}-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5',5'-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3',3a',4',5',6',6a'-六氢-1'H,4H-螺[1,3-噁唑-5,2'-并环戊二烯]-4-酮，

5-烯丙基-5-(2-氟烯丙基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)噁唑-4(5H)-酮，

5-烯丙基-5-(2-甲基烯丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3,3-二甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3-甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(4-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(6-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(7-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-5-乙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

5-甲基-5-(五氟苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-甲基-5-(吡咯啉-1-基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-丙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

7-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7-(羥甲基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7,8-二甲氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a，

7,8-二甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

8-(2,2-二氟乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8,8-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體a，

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體b，

2-((4-側氧基-5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氮噁唑-5-基)甲基)丙烯酸乙酯，

2-{[4-側氧基-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲基}丙-2-烯酸乙酯，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]噁唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體a，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]噁唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體b，

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-7-甲酸乙酯，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,5-二氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-2(3H)-甲酸第三丁酯及

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其選自由以下組成之群

(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯

并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-7-(三氟甲基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

2'-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-二氫-4'H-螺[茚-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮，

2-甲基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮，

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮對映異構體A，

5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3,3-二甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3-甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，

5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮，及

8,8-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮。

本發明之某一實施例提及一種隨時藉由如本文所定義之方法製備

之如本文所描述的式I化合物。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其用作治療活性物質。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其作用於治療性及/或預防性治療與V1a受體拮抗作用相關之疾病及病症的治療活性物質。

本發明之某一實施例提及一種如本文所描述之式I化合物，其用在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊及中樞作用的治療活性物質。

本發明之某一實施例提及一種包含如本文所描述之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或醫藥學上可接受之輔助物質的醫藥組合物。

本發明之某一實施例提及如本文所描述之式I化合物之用途，其用於製造在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊及中樞作用的藥劑。

本發明之某一實施例提及一種使用如本文所描述之化合物的方法，其在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊及中樞作用，該方法包含向人類或動物投與該式I化合物。

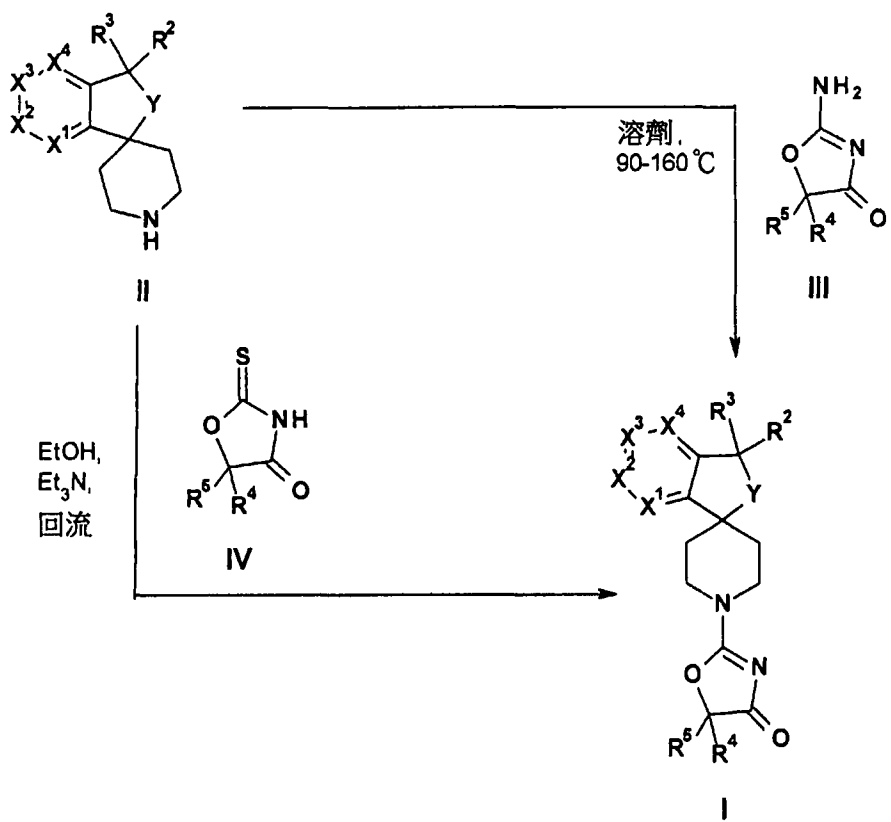
此外，本發明包括式I化合物之所有光學異構體，亦即非對映異構體、非對映異構體混合物、外消旋混合物、所有其對應的對映異構體及/或互變異構體以及其溶劑合物。

式I化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異

構體形式存在。視分子上之不同取代基之性質而定，可存在額外不對稱中心。各該不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將呈混合物形式及呈純化合物或部分純化合物形式之所有可能的光學異構體及非對映異構體包括於本發明中。本發明意欲涵蓋此等化合物之所有該等異構體形式。可如此項技術中已知，藉由適當修改本文所揭示之方法達成此等非對映異構體之獨立合成或其層析分離。其絕對立體化學可藉由必要時用含有已知絕對組態之不對稱中心之試劑衍生之結晶產物或結晶中間物的X-射線結晶學來確定。必要時，可分離化合物之外消旋混合物以便分離個別對映異構體。可藉由此項技術中熟知之方法進行分離，諸如使化合物之外消旋混合物與對映異構性純之化合物偶合以形成非對映異構體混合物，之後藉由標準方法(諸如分步結晶或層析)分離個別非對映異構體。

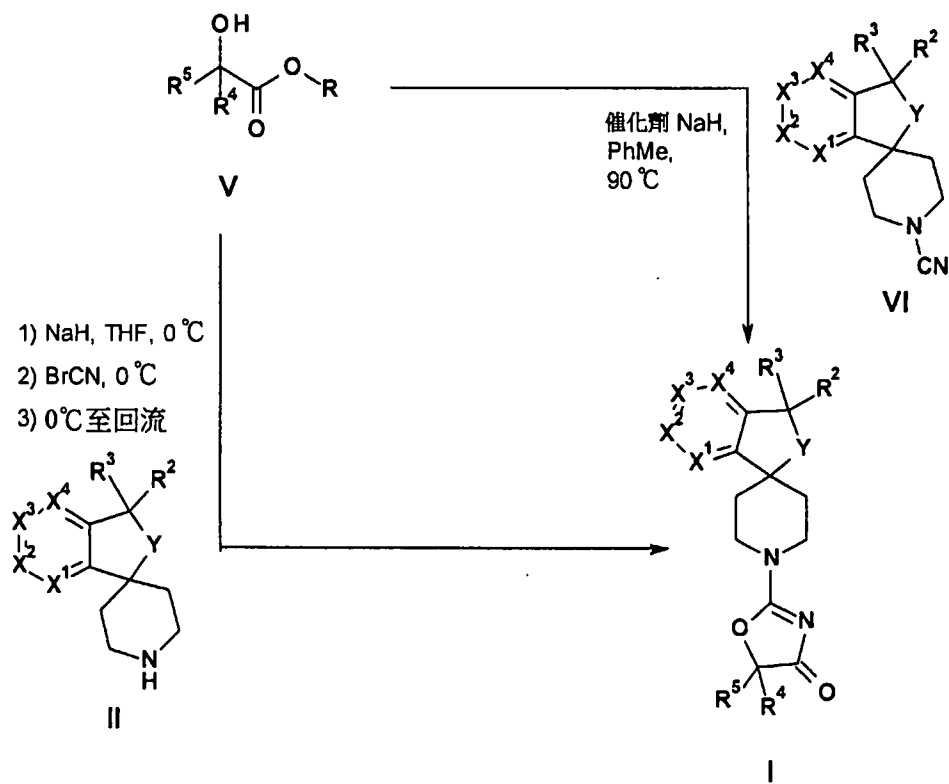
可根據以下方法製備式I化合物。

可根據以下方法製備式(I)化合物。該等方法藉由以下通用流程A至N及通用程序I至XI加以更詳細地描述。



流程1：通用流程A

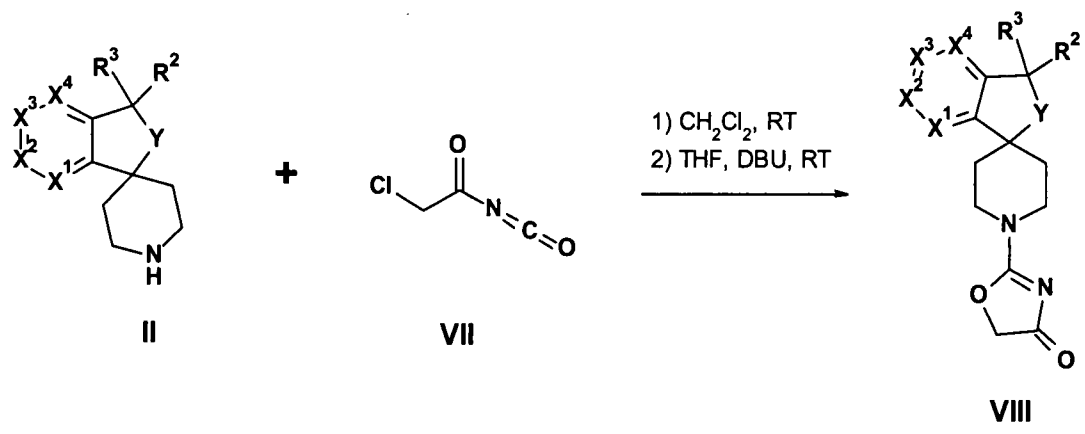
式(I)化合物可藉由式(II)之二級胺與式(III)之2-胺基-噁唑-4-酮之熱縮合製備。式(II)之二級胺為市售可得或可藉由此項技術中已知或下文通用流程M及N中描述之方法製備。式(III)之2-胺基-噁唑-4-酮可藉由此項技術中已知或下文通用流程H中描述之方法製備。式(I)化合物可替代性地藉由式(II)之二級胺與式(IV)之2-硫酮基-噁唑啉-4-酮之熱縮合製備。式(IV)之2-硫酮基-噁唑啉-4-酮為市售可得或如下文通用流程I中所描述製備。在下文中藉由通用程序VI進一步說明通用流程A。



流程2：通用流程B

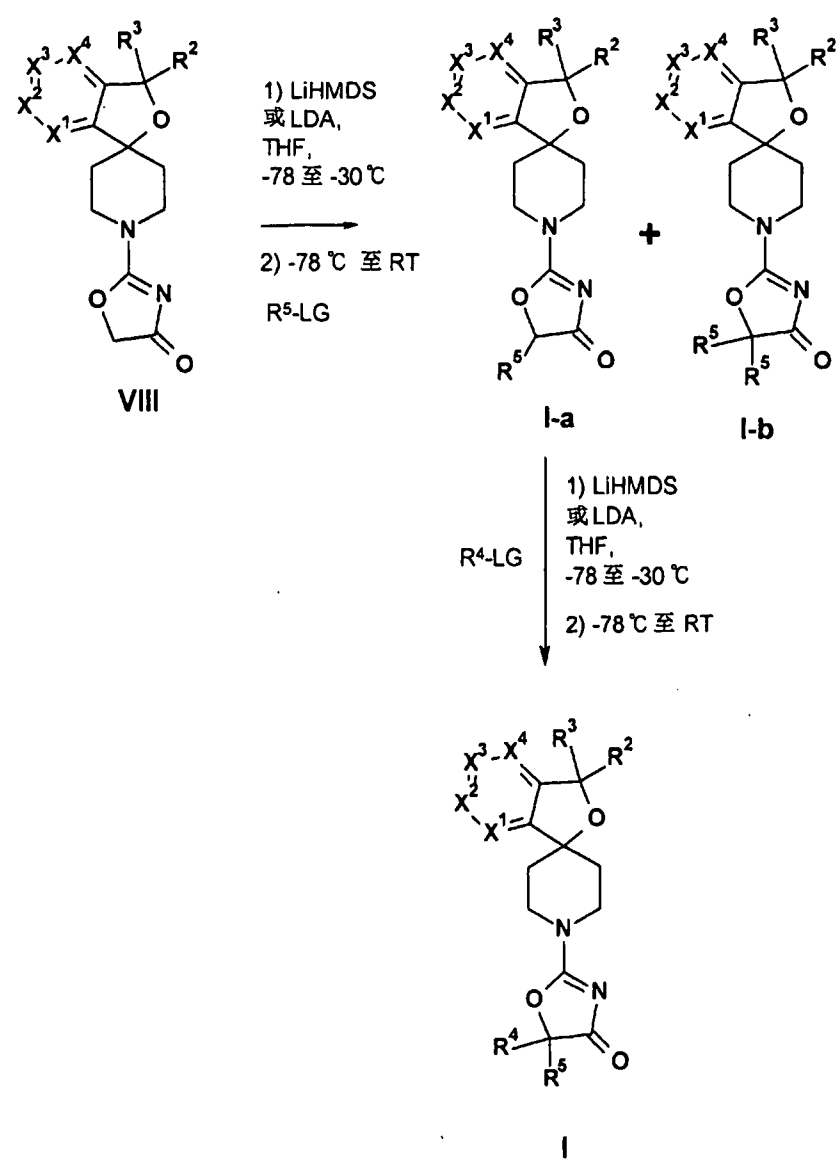
式(I)化合物可藉由式(VI)之二級氰胺與式(V)之 α -羥基酯中間物在諸如甲苯之溶劑中在90°C下使用催化量之諸如氫化鈉之鹼之熱縮合製備。式(VI)之氰胺可藉由此項技術中熟知之方法及起始物質獲得，例如藉由在諸如乙醇或乙腈溶劑中使用諸如三乙胺之有機鹼或諸如碳酸氫鈉之無機鹼，用溴化氰處理式(II)化合物。式(I)化合物可替代性

地在一鍋程序(one pot procedure)中藉由用諸如氫化鈉及溴化氰之鹼在 0-5℃ 下逐步處理式(V)之 α -羥基酯，之後在0℃至回流下用式(II)之二級胺處理中間物來製備。式(V)中間物之合成概述於下文通用流程中。在下文中藉由通用程序VII及VIII進一步說明通用流程B。



流程3：通用流程C

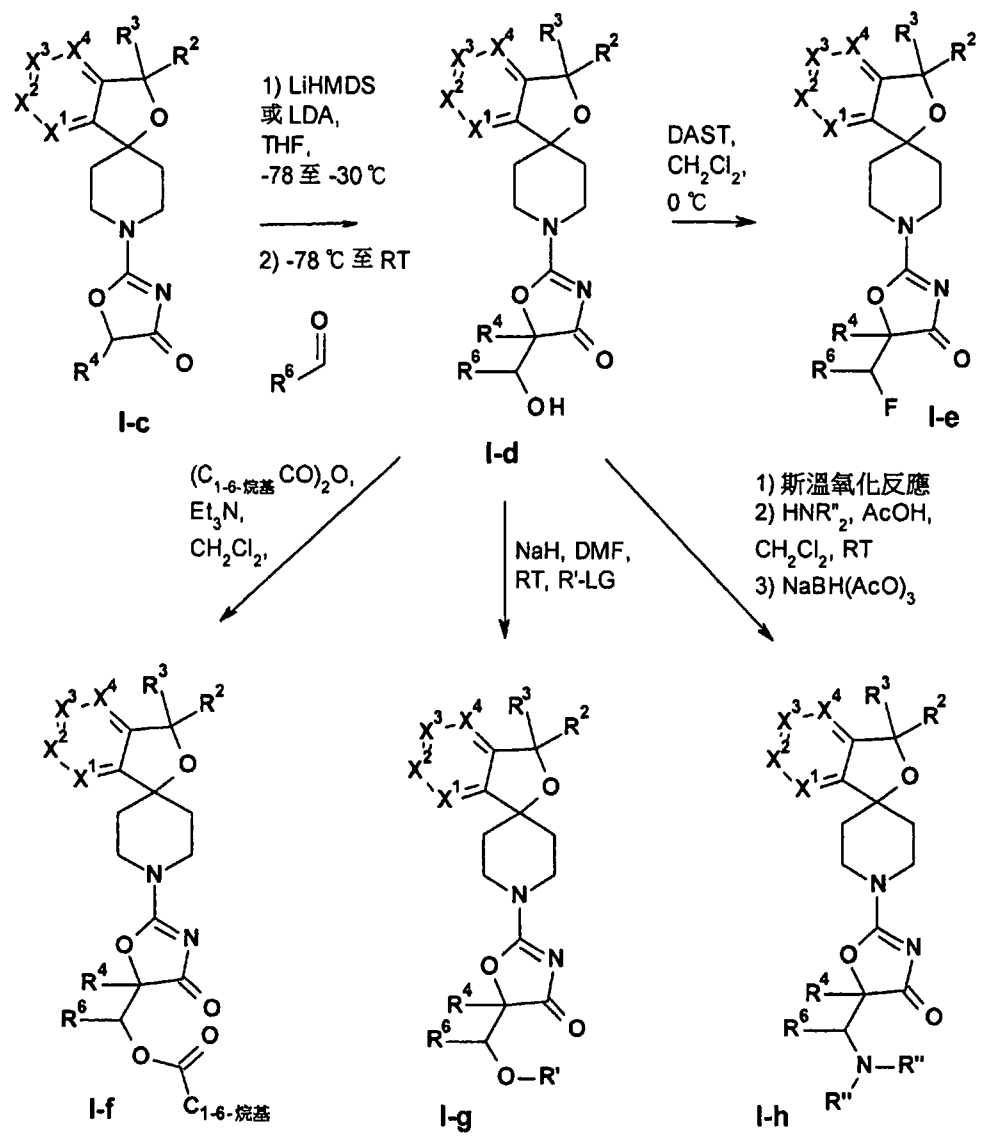
式(VIII)化合物可藉由式(II)之二級胺與異氰酸氯乙醯酯(VII)在二氯甲烷中之反應，及在室溫下在四氫呋喃中用1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯後續處理脲中間物來製備。



流程4：通用流程D

式(I)化合物可根據此項技術中已知之方法替代性地自式(I-a)化合物製備，例如藉由用諸如二異丙胺基鋰或雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之有機鹼及親電子反應物R⁴-LG (其中LG為離去基，如鹵化物或磺酸酯基)連續處理式(I-a)化合物，該親電子反應物為市售可得或易於根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備。式(I-a)及式(I-b)化合物根據此項技術中已知之方法獲得，例如藉由用諸如二異丙胺基鋰或雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之有機鹼及親電子反應物R⁵-LG (其中LG為離去基，如鹵化物或磺酸酯基)連續處理式(VIII)化合物，該親電子反應物為市售可得或易於根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備。在下

文中藉由通用程序IX進一步說明通用流程D。



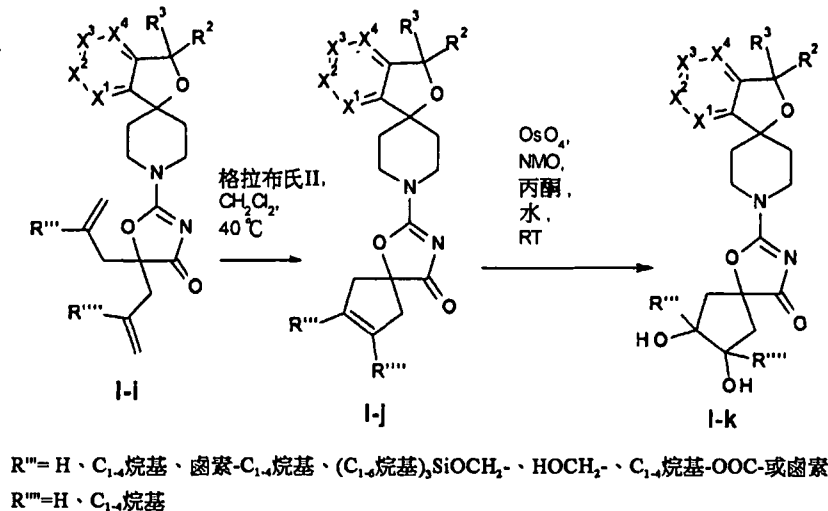
R⁶=芳基，視情況經C₁₋₆烷基、鹵素-C₁₋₆烷基或鹵素取代
R'= C₁₋₆烷基
HNR''₂=環狀二級胺，例如吡咯啉

流程5：通用流程E

式(I-d)化合物可藉由用諸如二異丙胺基鋰或雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之有機鹼處理式(I-c)化合物及市售可得或易於根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備之醛之縮合獲得。式(I-e)化合物藉由用諸如三氟化二乙基胺基硫或三氟化[雙(2-甲氧基乙基)胺基]硫之氟化劑在二氯甲烷中處理式(I-d)化合物來製備。式(I-f)化合物藉由用諸如酸酐或酸氯化物之經活化酸衍生物在諸如二氯甲烷之溶劑中使用諸如三乙

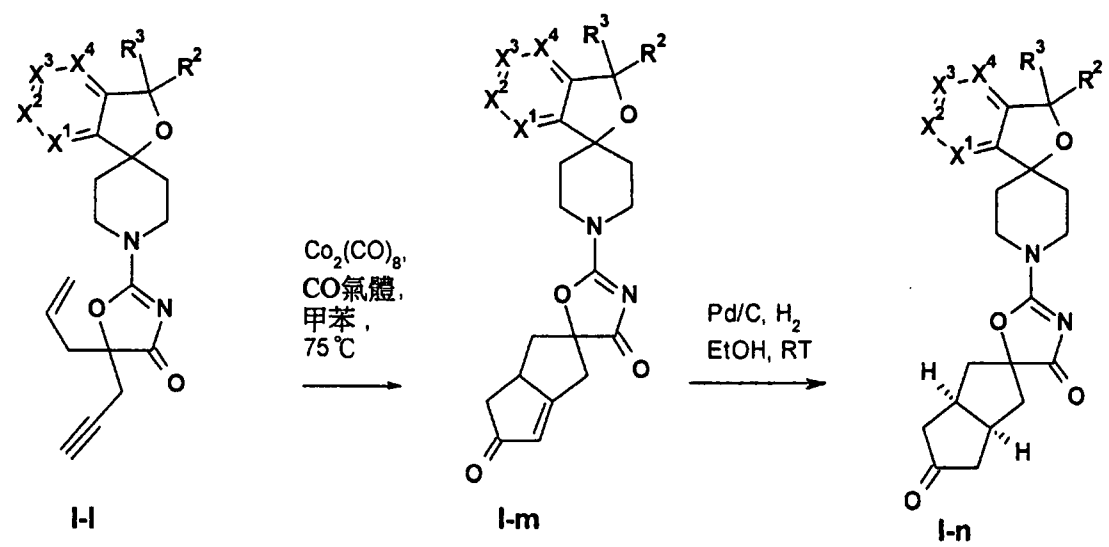


胺之標準鹼及催化量之4-(N,N-二甲胺基)-吡啶處理式(I-d)化合物來製備。式(I-g)化合物藉由用氫化鈉在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中處理式(I-d)化合物，之後用親電子反應物R'-LG（其中LG為離去基，如鹵化物或磺酸酯基）烷基化來製備，該親電子反應物為市售可得或易於根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備。式(I-h)化合物如下文中所描述製備：用乙二醯氯及二甲亞碲在二氯甲烷中在-55℃至-78℃下進行式(I-d)化合物之斯溫氧化，產生側氧基中間物。藉由此項技術中熟知之方法進行側氧基中間物之還原性烷基化，例如藉由在諸如二氯甲烷之溶劑及諸如乙酸之催化劑中用胺處理且用諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑還原亞胺中間物，產生式(I-h)化合物。在下文中藉由通用程序X進一步說明通用流程E。



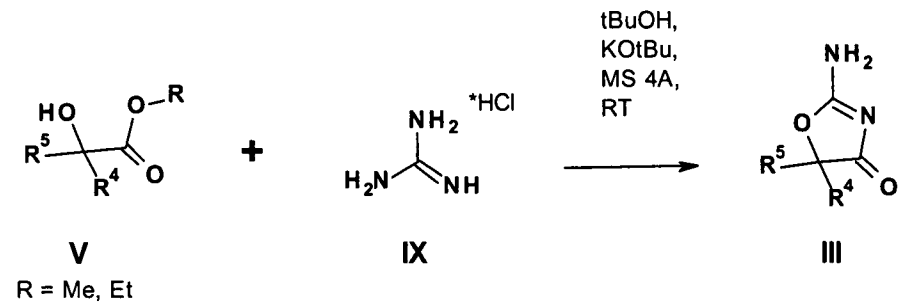
流程6：通用流程F

式(I-j)化合物可藉由用格拉布氏II催化劑在諸如二氯甲烷之溶劑中在室溫與回流之間進行式(I-i)化合物之閉環複分解來製備。R'''及R''''等於H之式(I-i)化合物可藉由此項技術中熟知之方法進一步轉化成式(I-k)化合物，例如用四氧化錳(VIII)及N-甲基嗎啉-N-氧化物在丙酮/水混合物中在室溫下之順二羥基化。在下文中藉由通用程序XI進一步說明通用流程F。



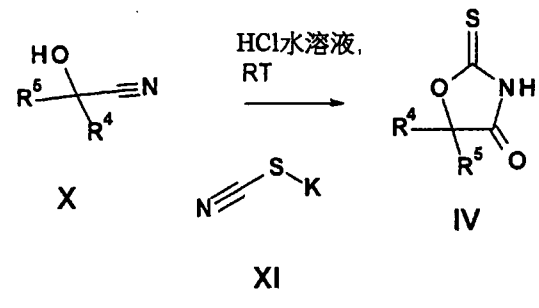
流程7：通用流程G

式(I-m)化合物可藉由用一氧化碳在諸如甲苯之溶劑中在75℃下在諸如八羰基二鈷之催化劑存在下進行式(I-l)化合物之環化來製備。式(I-m)化合物可藉由此項技術中熟知之方法進一步轉化成式(I-n)化合物，例如藉由鈀催化氫解還原。



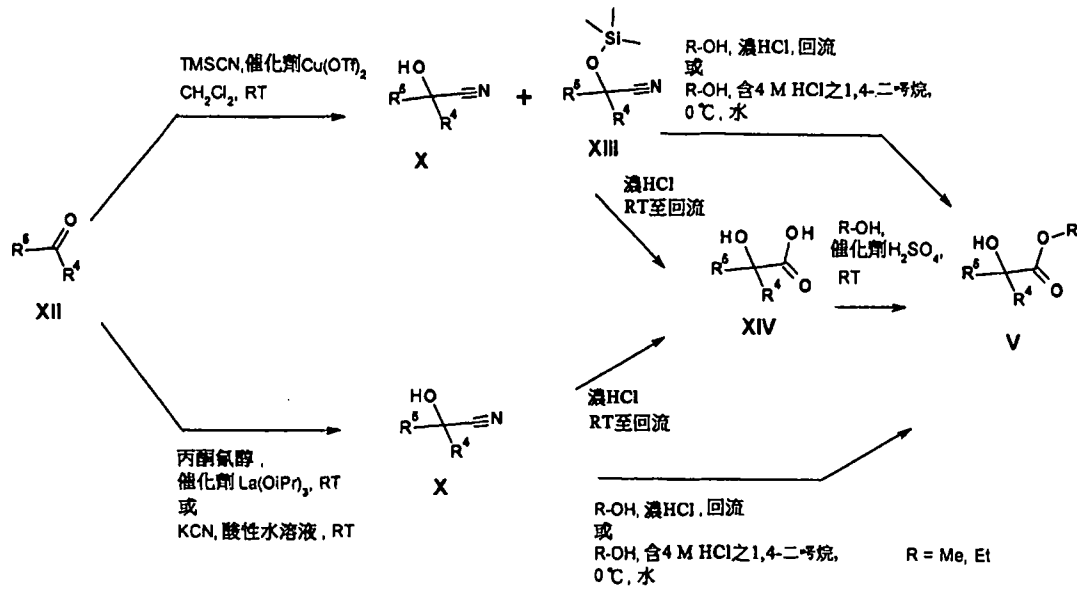
流程8：通用流程H

式(III)之2-胺基-嘓唑-4-酮中間物可藉由用鹽酸胍(IX)在諸如第三丁醇之醇中使用諸如第三丁醇鉀之鹼及諸如分子篩4A之乾燥劑進行式(V)之α-羥基酯之環化來製備。在下文中藉由通用程序V進一步說明通用流程H。



流程9：通用流程I

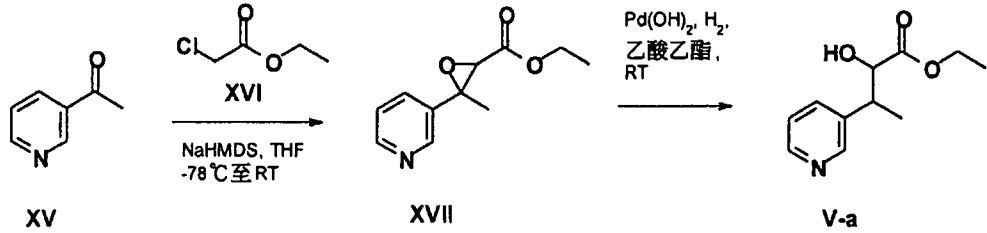
式(IV)之2-硫酮基-噁唑啉-4-酮中間物可藉由在酸性水溶液條件下用硫氰酸鉀(XI)處理式(X)之氰醇中間物來製備，該氰醇中間物為市售可得或易於根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備。



流程10：通用流程J

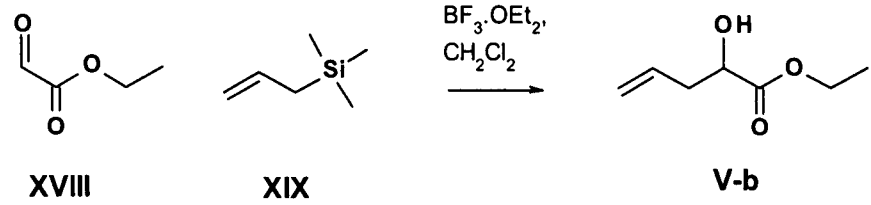
式(V)之 α -羥基酯中間物可藉由在如於如甲醇或乙醇之醇與濃鹽酸之混合物中攪拌之標準條件下處理式(X)、式(XIII)之氰醇中間物或兩者之混合物來製備，該等中間物為市售可得或根據此項技術中熟知之方法及起始物質製備。或者，式(V)中間物可藉由在Pinner條件下處理式(X)、式(XIII)化合物或兩者之混合物，之後用水處理鹽亞胺酯中間物獲得。式(X)及式(XIII)之氰醇可藉由此項技術中熟知之方法及起始物質製備，例如藉由用氰化三甲基矽烷在二氯甲烷中在室溫下使用諸如三氟甲磺酸銅(II)之催化劑處理式(XII)之酮。或者，式(X)中間物可藉由用丙酮氰醇在諸如四氫呋喃之溶劑中在室溫下使用諸如三異丙醇鑷(III)之催化劑或氰化氫處理式(XII)之酮來製備，氰化氫可當場自諸如氰化鉀或氰化鈉之氰鹽及諸如鹽酸之酸製備。式(XIV)之 α -羥基酸中間物可藉由在諸如濃鹽酸之酸中處理式(X)、式(XIII)之氰醇或兩者之混合物製備。式(V)之 α -羥基酯中間物可藉由在諸如甲醇或乙醇

之醇及催化量之諸如濃硫酸之酸中酯化來處理式(XIV)之 α -羥基酸中間物而製備。在下文中藉由通用程序I至IV進一步說明通用流程J。



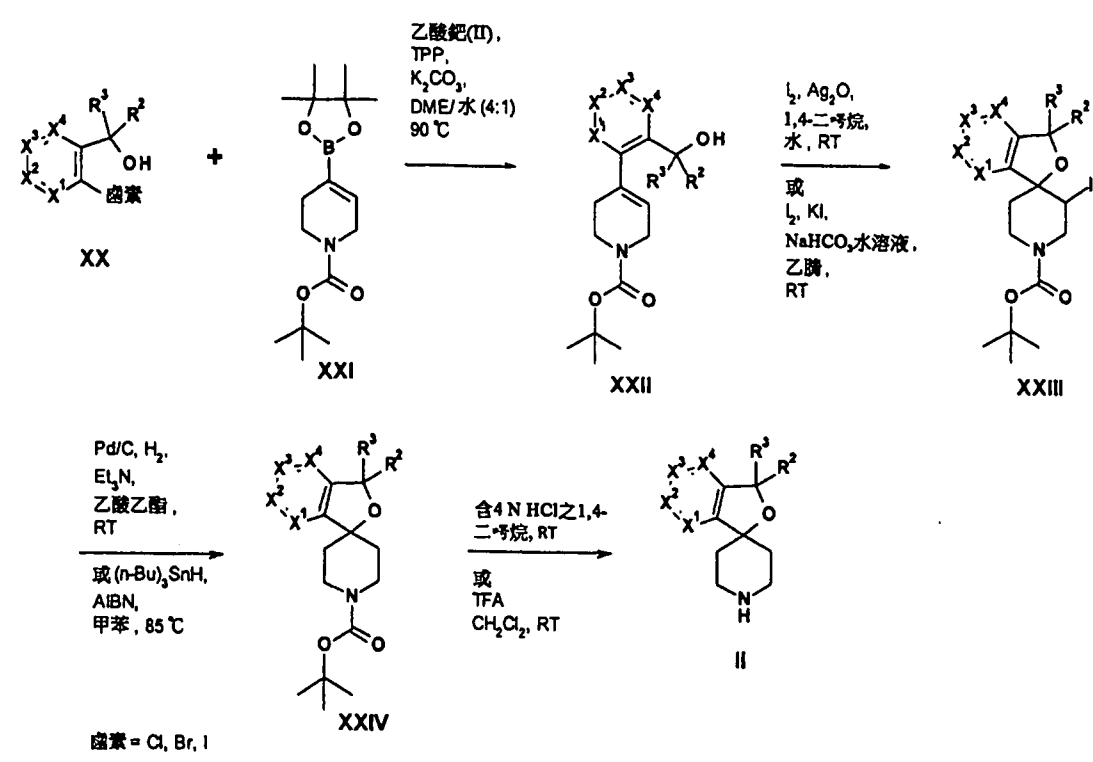
流程11：通用流程K

式(V-a)之 α -羥基酯中間物可藉由在氫解條件下，例如在氫氧化鈰存在下在諸如乙酸乙酯之溶劑中使用氫氣處理式(XVII)之環氧化物中間物獲得。式(XVII)之環氧化物中間物可藉由用諸如雙(三甲基矽烷基)胺化鈉之鹼處理氯乙酸乙酯(XVI)，之後在諸如四氫呋喃之溶劑中在-78°C至室溫下添加1-(吡啶-3-基)乙酮(XV)獲得。



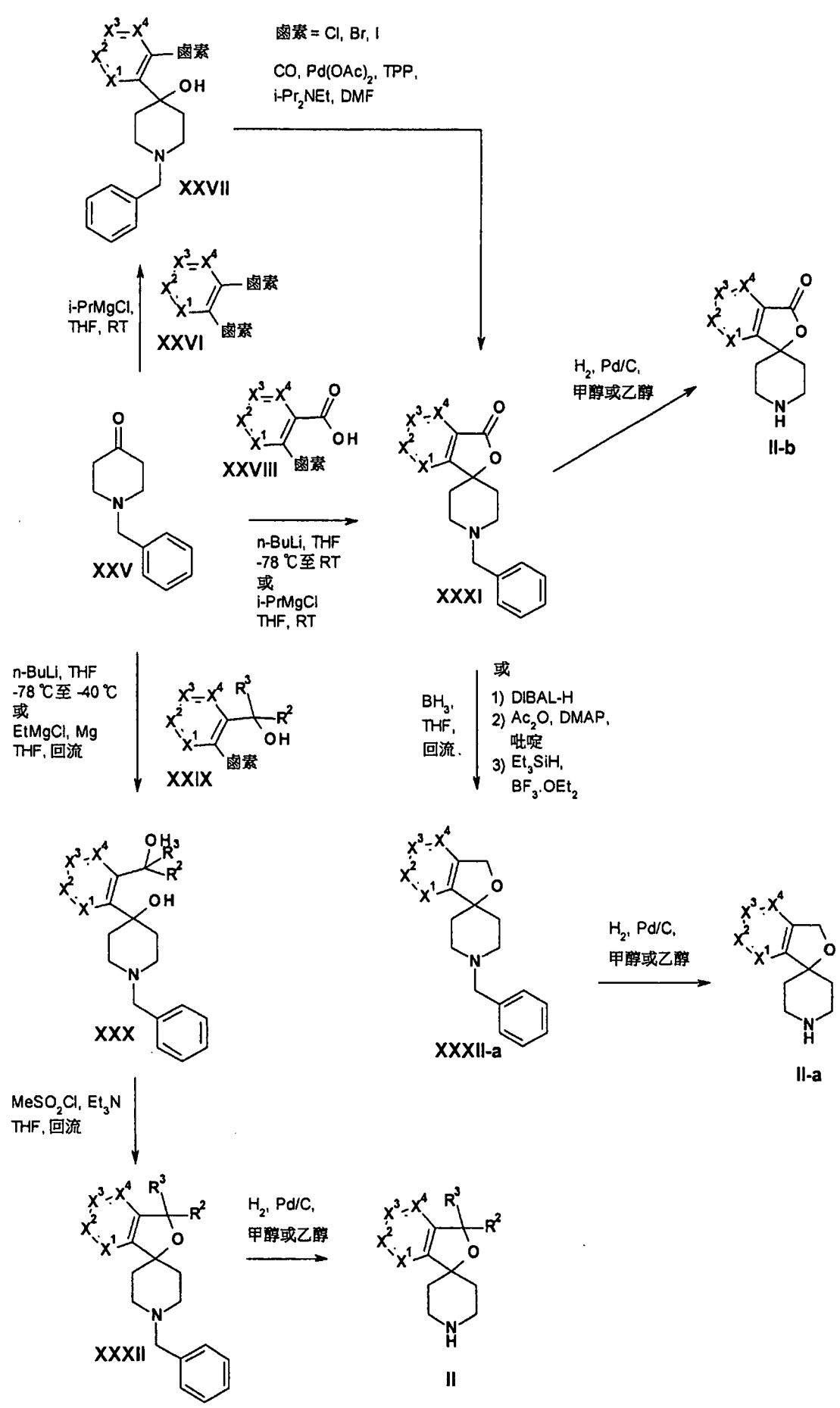
流程12：通用流程L

式(V-b)之 α -羥基酯中間物可藉由2-側氧基乙酸乙酯(XVIII)與烯丙基三甲基矽烷(XIX)在二氯甲烷中在回流下使用醚合三氟化硼複合物之櫻井反應(Sakurai reaction)製備。



流程 13：通用流程 M

式(II)之胺中間物可如下文中所描述製備：式(XX)之鹵化芳基(其為市售可得或藉由此項技術中已知之方法製備)與式(XXI)之西朋酸酯在鈹催化劑(例如，自乙酸鈹及三苯膦當場形成)及諸如碳酸鉀之無機鹼存在下交叉偶合，產生式(XXII)之四氫吡啶衍生物。式(XXII)化合物可用碘及氧化銀(I)在1,4-二噁烷/水混合物中或用碘及碘化鉀在水/乙腈混合物中環化以得到式(XXIII)之螺碘-哌啶。式(XXIV)化合物可在氫解條件下，例如在披鈹木炭及諸如三乙胺之有機鹼存在下使用氫氣或使用三-正丁基錫氫化物及諸如偶氮二異丁腈之自由基起始物獲得。在酸性條件(例如含鹽酸之1,4-二噁烷或含三氟乙酸之二氯甲烷)下，脫除式(XXIV)化合物之N-BOC保護基得到式(II)之胺中間物。



流程14：通用流程N

式(II)、式(II-a)及式(II-b)之胺中間物可如下文中所描述製備：經由用烷基鋰試劑之O-去質子化及溴-鋰交換進行式(XXVIII)之鄰-鹵基-甲酸衍生物之雙鋰化，且後續添加至N-苯甲基哌啶酮(XXV)，產生式(XXXI)之螺內酯衍生物。式(XXXI)化合物可直接用硼烷還原，或在吡啶及4-N,N-二甲胺基吡啶存在下用二異丙基氫化鋁、乙酸酐，及在三氟化硼存在下用三乙基矽烷連續處理之逐步程序還原以得到式(XXXII)化合物。經由用鎂或格林納(Grignard)或烷基鋰試劑之O-去質子化及溴-金屬交換進行式(XXIX)化合物(其為市售可得或藉由此項技術中已知之方法製備)之雙金屬化，及後續添加至N-苯甲基哌啶酮(XXV)產生式(XXX)之二醇衍生物。使用諸如三乙胺之鹼，用甲磺醯氯進行式(XXX)之二醇衍生物之環化產生式(XXXII)之螺衍生物。用異丙基氯化鎂處理式(XXVI)化合物(其為市售可得或藉由此項技術中已知之方法製備)致使格林納試劑形成，將該格林納試劑添加至1-苯甲基-4-哌啶酮(XXV)之羰基部分，形成式(XXVII)化合物。在鈹催化劑(例如自乙酸鈹及三苯膦當場形成)及胺鹼存在下，用一氧化碳處理式(XXVII)化合物，產生式(XXXI)之螺內酯化合物。式(II)、式(II-a)及式(II-b)之胺衍生物分別藉由式(XXXI)、式(XXXII)及式(XXXII-a)化合物之鈹催化氫解N-脫苯甲基作用獲得。

與酸形成之相應醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之標準方法獲得，例如藉由使式I化合物溶解於諸如二噁烷或THF之適合溶劑中，且添加適量相應酸。產物可通常藉由過濾或藉由層析分離。式I化合物轉化成與鹼形成之醫藥學上可接受之鹽可藉由用此類鹼處理此類化合物進行。一種形成此類鹽之可能方法為例如藉由向化合物於適合溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液中添加1/n當量之鹼性鹽(諸如 $M(OH)_n$ ，其中M=金屬或銨陽離子且n=氫氧根陰離子之數目)，並藉由蒸發或凍乾移除溶劑。

在實例中未描述製備之情況下，式I化合物以及所有中間產物可根據類似方法或根據本文中闡述之方法製備。起始物質為市售可得、此項技術中已知或可藉由此項技術中已知之方法或與其類似之方法製備。

將瞭解，本發明中通式I之化合物可在官能基處衍生化以提供能夠活體內轉化回母化合物之衍生物。

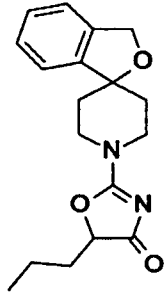
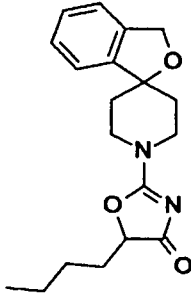
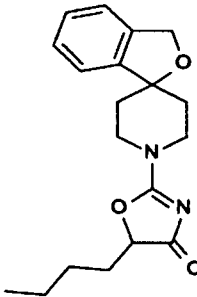
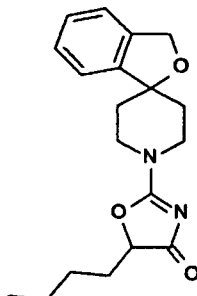
藥理學測試

自總人類肝臟RNA，藉由RT-PCR選殖人類V1a受體。在定序之後，在表現載體中次選殖編碼序列以確認擴增序列之一致性。為了表明本發明之化合物對人類V1a受體之親和力，執行結合研究。細胞膜自經表現載體瞬間轉染之HEK293細胞製備，且按以下方案在20公升醱酵槽中生長。

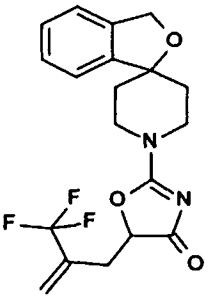
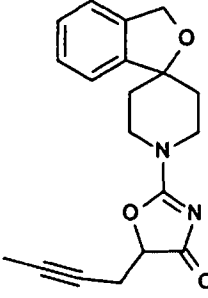
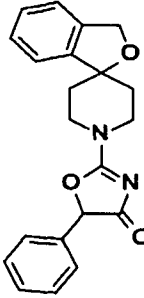
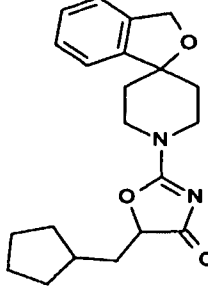
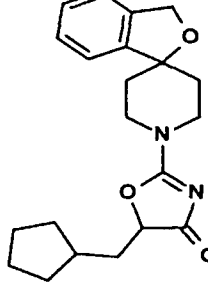
使50 g細胞再懸浮於30 ml新製備的冰冷溶解緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、10 mM MgCl₂，調節至pH = 7.4+蛋白酶抑制劑之完全混合物(Roche Diagnostics))。用Polytron均質化1分鐘且以80%強度在冰上音波處理2x2分鐘(Vibracell音波處理器)。在4°C下，以500 g使製備物離心20分鐘，丟棄離心塊且在4°C下以43'000 g (19'000 rpm)使上清液離心1小時。使離心塊再懸浮於12.5 ml溶解緩衝液+12.5 ml蔗糖20%中，使用Polytron均質化1-2分鐘。藉由布萊德福法(Bradford method)測定蛋白質濃度，且將等分試樣儲存於-80°C下直至使用。對於結合研究，在攪拌下，使60 mg矽酸鈣SPA珠粒(Amersham)與等分試樣之膜於結合緩衝液(50 mM Tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、10 mM MgCl₂)中混合15分鐘。隨後，將50 µl珠粒/膜混合物添加至96孔板之各孔中，之後添加50 µl 4 nM 3H-升壓素(American Radiolabeled Chemicals)。對於總結合量測，將100 µl結合緩衝液添加至各孔中；對於非特異性結合，添加100 µl 8.4 mM冷升壓素；且對於

化合物測試，添加各化合物於2% DMSO中之100 μ l連續稀釋液。在室溫下培育板1小時，以1000 g離心1分鐘且在Packard Top-Count上計數。各孔減去非特異性結合計數，且將資料相對於設定為100%之最大特異性結合進行校正。為了計算IC₅₀，使用非線性回歸模型(XLfit)擬合曲線，且使用Cheng-Prusoff方程式計算K_i。

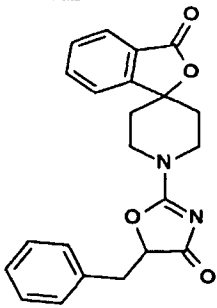
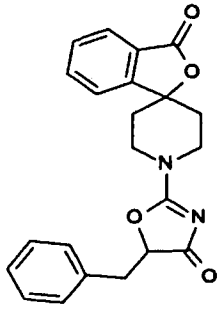
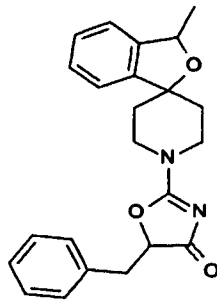
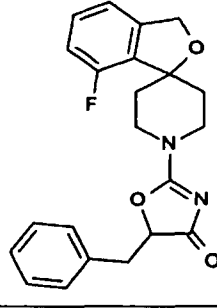
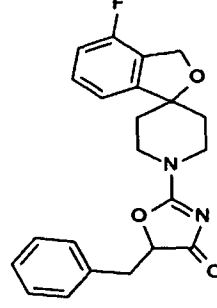
以下代表性資料展示根據本發明之化合物針對人類V_{1a}受體之拮抗活性：

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
1		5-丙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-咪唑]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.1
2		5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-咪唑]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.3
3		(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-咪唑]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.3
4		(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-咪唑]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.3

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
5		1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A	6.6
6		1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B	7.7
7		5-(2-甲基丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	7.7
8		5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	6.8
9		5-(2-甲基丙-2-烯-1基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	8.7

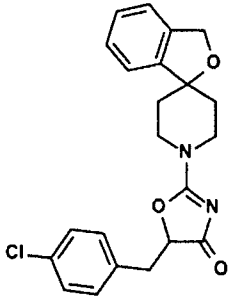
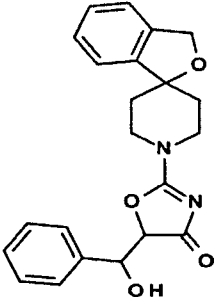
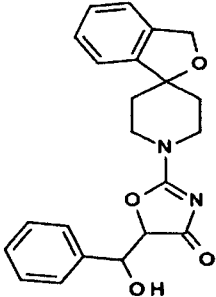
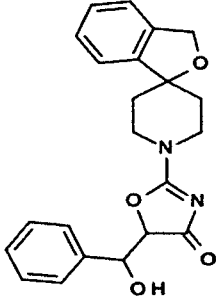
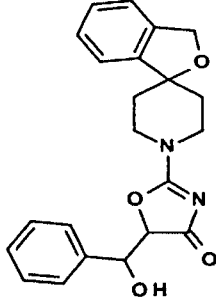
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
10		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.4
11		5-(丁-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.3
12		5-苯基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.5
13		5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體A	9.1
14		5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體B	8.6

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
15		1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A	8.6
16		1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B	7.9
17		5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	8.4
18		(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	8.8
19		(-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	7.6

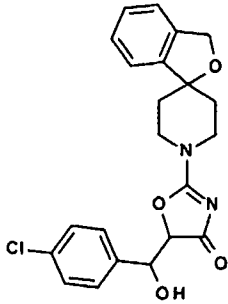
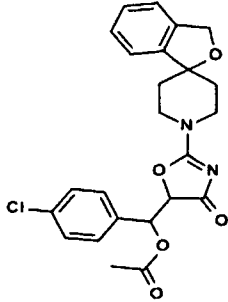
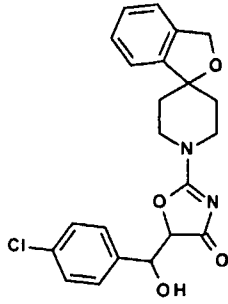
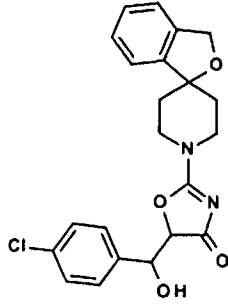
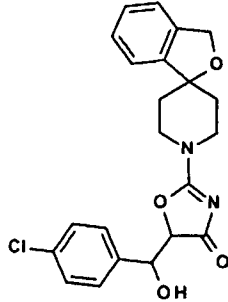
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
20		1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A	6.6
21		1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B	8.3
22		5-苯甲基-2-(3-甲基-1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.9
23		5-苯甲基-2-(7-氟-1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.6
24		5-苯甲基-2-(4-氟-1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.2

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
25		5-苯甲基-2-(6-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.2
26		5-苯甲基-2-(3,3-二甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	9.2
27		1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮	7.8
28		5-苯甲基-2-(1'H,7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.1
29		5-苯甲基-2-(1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.0

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
30		1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-4-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮	6.7
31		1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮	7.0
32		1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-溴-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮	7.2
33		5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.9
34		5-苯甲基-2-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.0

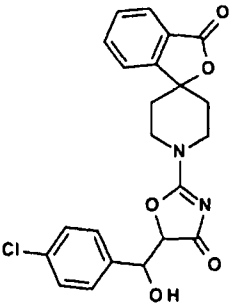
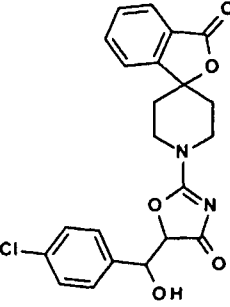
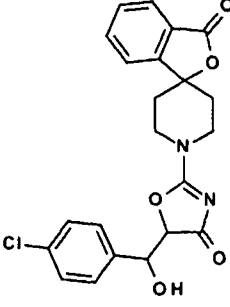
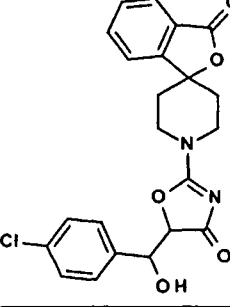
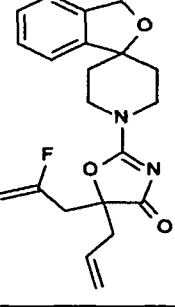
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
35		5-(4-氯苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.7
36		5-(羟基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A	7.5
37		5-(羟基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B	6.9
38		5-(羟基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A	6.1
39		5-(羟基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B	6.9



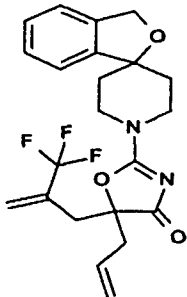
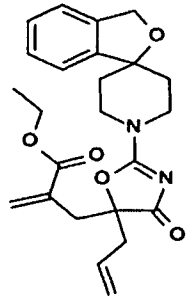
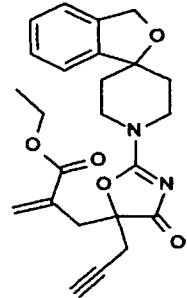
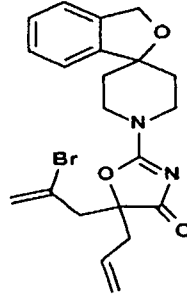
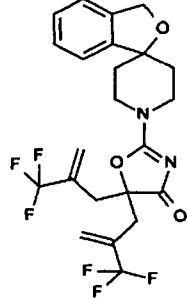
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
40		5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.4
41		乙酸(4-氯苯基)[4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲酯	7.5
42		(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a	8.5
43		(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a	7.8
44		(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b	6.9

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
45		(+)-5-[(4-氯苯基)(經基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b	7.8
46		5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A	7.5
47		5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B	7.7
48		5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A	7.4
49		5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B	8.7



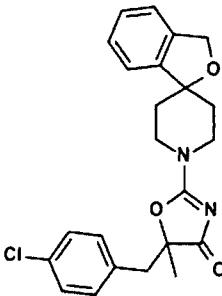
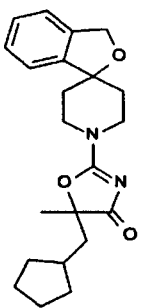
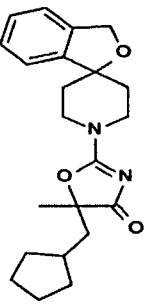
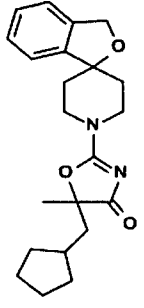
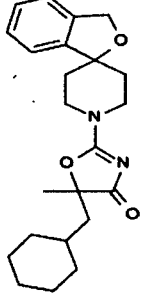
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
50		1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪔐唑-2-基}-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體A	7.7
51		1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪔐唑-2-基}-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體B	6.8
52		1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪔐唑-2-基}-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體A	6.2
53		1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪔐唑-2-基}-3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體B	6.8
54		5-烯丙基-5-(2-氟烯丙基)-2-(3H-螺[異苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)𪔐唑-4(5H)-酮	6.2

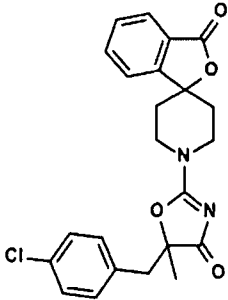
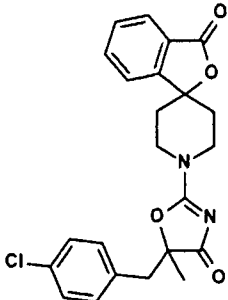
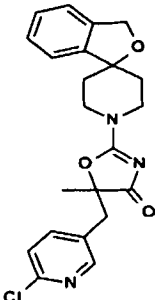
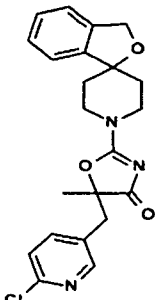
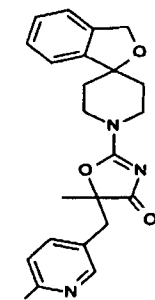
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
55		5,5-二(丁-2-炔基)-2-(3H-螺[異 苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)噁唑- 4(5H)-酮	8.3
56		5,5-雙(2-甲基丙-2-烯-1基)-2- (1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡 啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.8
57		5-(丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-炔-1- 基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃- 1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑- 4(5H)-酮	7.4
58		5,5-二(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H- 螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'- 基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.3
59		5-烯丙基-5-(2-甲基烯丙基)-2- (1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡 啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.0

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
60		5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.6
61		2-{{[4-側氧基-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲基}丙-2-烯酸乙酯	6.1
62		2-((4-側氧基-5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫并噁唑-5-基)甲基)丙烯酸乙酯	6.2
63		5-(2-溴丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.9
64		2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,5-雙(2-(三氟甲基)烯丙基)噁唑-4(5H)-酮	7.9

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
65		5-[2-({第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基)甲基]丙-2-烯-1-基]-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.2
66		5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.4
67		(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.6
68		(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.7
69		1'-(5-丁基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮	6.5

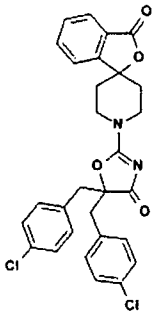
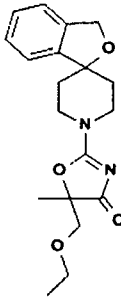
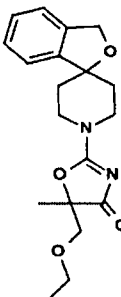
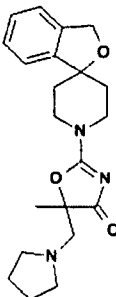
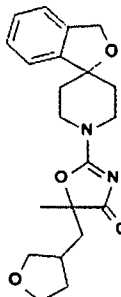
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
70		(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.1
71		(-)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.1
72		1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A	7.6
73		1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B	6.6
74		5-苯甲基-5-乙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.0

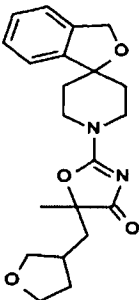
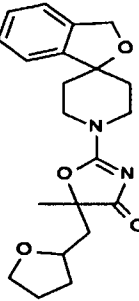
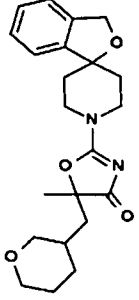
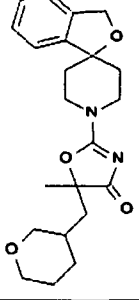
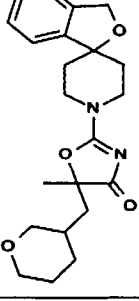
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
75		5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.4
76		5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.3
77		(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.6
78		(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.0
79		5-(環己基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.7

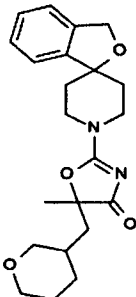
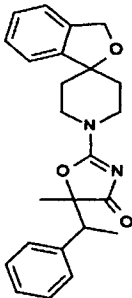
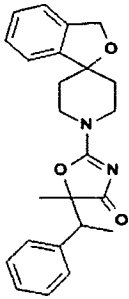
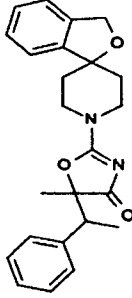
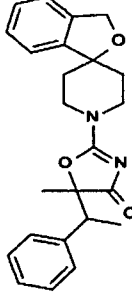
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
80		1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A	7.7
81		1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B	6.3
82		5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.3
83		(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.4
84		(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.3

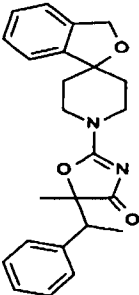
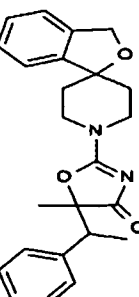
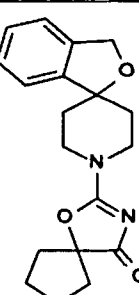
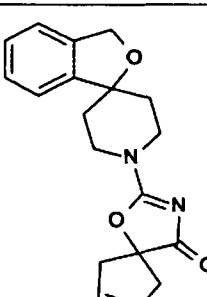
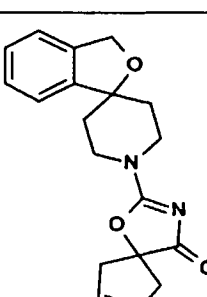
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
85		5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.3
86		(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	8.9
87		(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.7
88		5-甲基-5-(五氟苯基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.1
89		5-{[4-(二氟甲基)苯基](二氟甲基)}-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.8

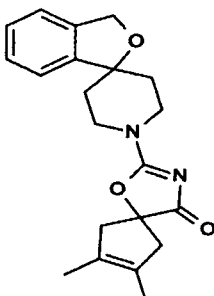
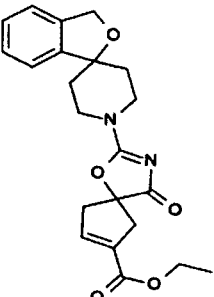
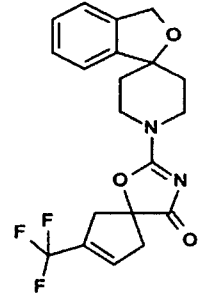
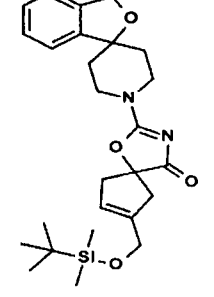
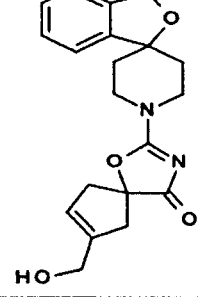
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
90		5-[(羟基(苯基)甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	6.9
91		5-[(4-氯苯基)(羟基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.6
92		5-[(4-氯苯基)(氟)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	7.5
93		1'-{5-[(4-氯苯基)(羟基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮	6.9
94		5,5-雙(4-氯苯基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮	9.0

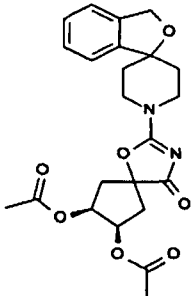
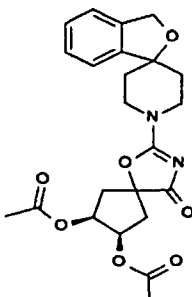
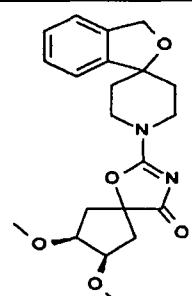
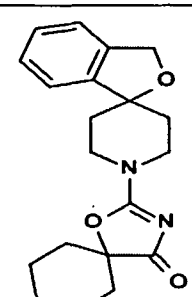
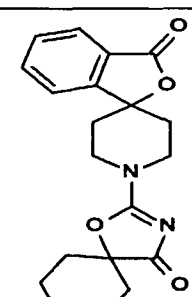
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
95		1'-[5,5-雙(4-氯苯基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘔唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮	8.3
96		(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮	6.6
97		(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮	5.8
98		5-甲基-5-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮	6.6
99		5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-嘔唑-4(5H)- 酮非對映異構體a	6.6

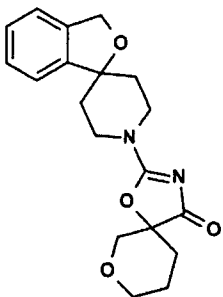
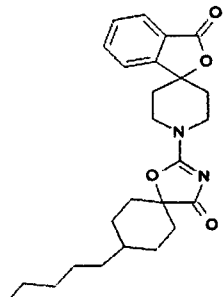
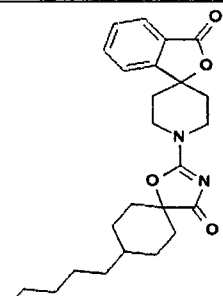
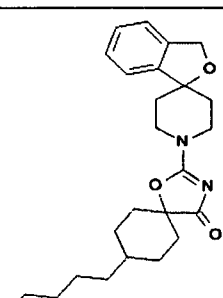
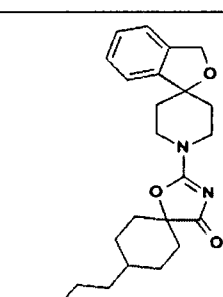
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
100		5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫咪喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體b	6.9
101		5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫咪喃-2-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮	6.7
102		(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-咪喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體a	7.7
103		(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-咪喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體a	8.0
104		(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-咪喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體b	7.3

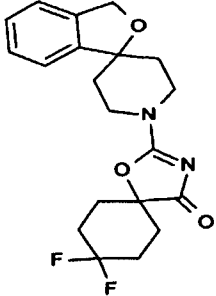
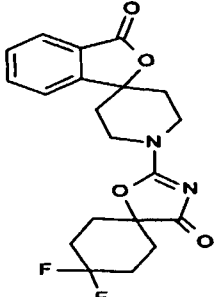
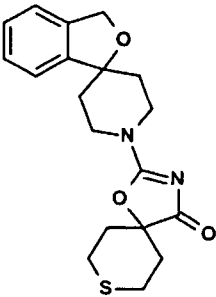
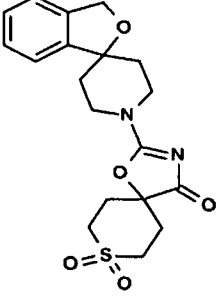
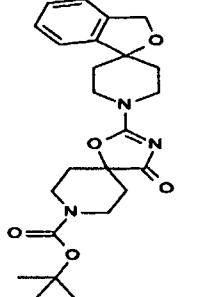
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
105		(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-吡喃-3-基甲基)-1,3-𪔐唑-4(5H)-酮非對映異構體b	6.3
106		5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪔐唑-4(5H)-酮非對映異構體a	7.8
107		5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪔐唑-4(5H)-酮非對映異構體b	8.0
108		(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪔐唑-4(5H)-酮非對映異構體a	7.9
109		(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪔐唑-4(5H)-酮非對映異構體a	7.3

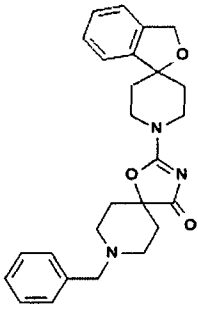
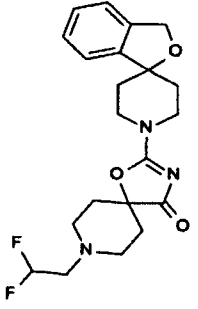
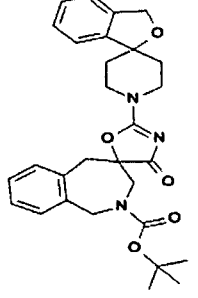
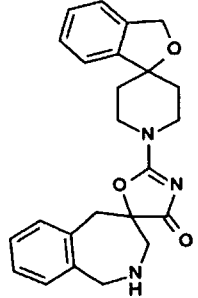
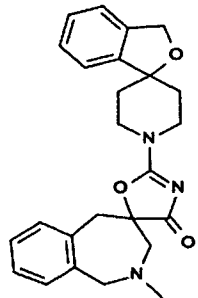
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
110		(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b	8.2
111		(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b	6.6
112		2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮	6.8
113		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	7.0
114		7-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	7.9

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
115		7,8-二甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	8.0
116		4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-7-甲酸乙酯	6.9
117		2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-7-(三氟甲基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	8.9
118		7-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	6.5
119		7-(經甲基)-2-(3H-螺[異苯并咪喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮	6.0

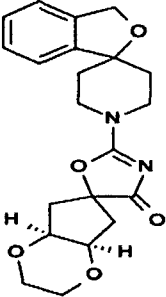
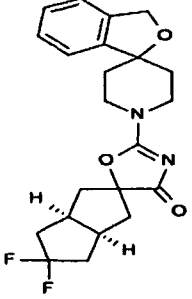
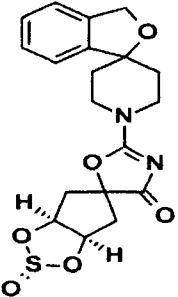
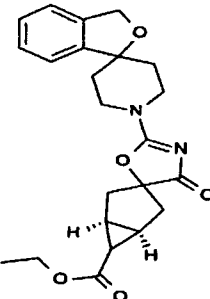
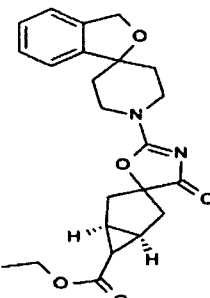
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
120		二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體a	6.7
121		二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體b	8.2
122		7,8-二甲氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a	6.7
123		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	8.0
124		1'-(4-側氧基1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮	6.8

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
125		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,7-二氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	6.7
126		1'-[4-側氧基8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體a	7.5
127		1'-[4-側氧基8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體b	6.6
128		8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體a	7.7
129		8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體b	6.8

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
130		8,8-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	8.2
131		1'-(8,8-二氟-4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮	7.3
132		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	7.8
133		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮8,8-二氧化物	6.9
134		4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯	6.8

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
135		8-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	6.4
136		8-(2,2-二氟乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	6.5
137		4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,5-二氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-2(3H)-甲酸第三丁酯	8.8
138		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮	8.2
139		2-甲基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮	8.9

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
140		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[莧-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮	9.2
141		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮	9.3
142		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a',4'-二氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮	6.8
143		2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a',4',6',6a'-四氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮	7.0
144		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊并[c]呋喃-5,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮	7.1

實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
145		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-2,3,4a,5,7,7a-六氫-4'H-螺[環戊并[b][1,4]二氧雜環己烯-6,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮非對映異構體b	7.3
146		5',5'-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3',3a',4',5',6',6a'-六氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4-酮	8.4
147		2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-4'H-螺[環戊并[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯-5,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮2-氧化物	6.8
148		4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體a	6.0
149		4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體b	6.7

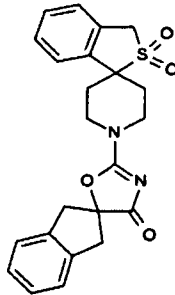
實例	結構	名稱	pK _i hV _{1a}
150		2'-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-二氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮	9.6

表1：所選擇實例之pKi值

醫藥組合物

式I化合物及醫藥學上可接受之鹽可例如以藥物製劑形式用作治療活性物質。醫藥製劑可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，亦可例如以栓劑形式經直腸，或例如以注射溶液形式非經腸實現投藥。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學上惰性、無機或有機載劑處理以用於產生藥物製劑。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及其類似物可例如用作錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑及硬明膠膠囊之此類載劑。軟明膠膠囊之適合載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況下通常不需要載劑。產生溶液及糖漿之適合載劑為例如水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。栓劑之適合載劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

另外，醫藥製劑可含有醫藥學上可接受之輔助物質，諸如防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可仍含有其他治療上有價值之物質。

本發明亦提供一種含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療惰性之載劑之藥劑，及其生產方法，該方法包含將一或多種式I化

合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及(若需要)一或多種其他治療上有價值之物質連同一或多種治療惰性之載劑製成蓋倫投藥劑型。

劑量可在寬限制內變化，且將當然必須在各特定情況下針對個別要求進行調節。在經口投與之情況下，成人劑量可在每日約0.01 mg至約1000 mg通式I之化合物或對應量之其醫藥學上可接受之鹽之間變化。可以單次劑量或以分次劑量形式投與每日劑量，且另外，當發現指示需超過上限時亦可超過上限。

以下實例說明而非限制本發明，其僅充當本發明之代表。藥物製劑宜含有約1 mg至500 mg，尤其1 mg至100 mg式I化合物。根據本發明之組合物之實例為：

實例A

以常見方式製造具有以下組成之錠劑：

成分	毫克/錠劑			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
無水乳糖DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纖維素	30	30	30	450
硬脂酸鎂	1	1	1	1
總計	167	167	167	831

表2：可能的錠劑組成

製造程序

- 1. 混合成分1、2、3及4且用純化水造粒。
- 2. 在50°C下乾燥顆粒。
- 3. 使顆粒通過適合研磨設備。
- 4. 添加成分5且混合三分鐘；在適合壓機上壓縮。

實例B-1

製造具有以下組成之膠囊：

成分	毫克/膠囊			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
無水乳糖	159	123	148	-
玉米澱粉	25	35	40	70
滑石	10	15	10	25
硬脂酸鎂	1	2	2	5
總計	200	200	300	600

表3：可能的膠囊成分組成

製造程序

- 1. 在適合混合器中混合成分1、2及3持續30分鐘。
- 2. 添加成分4及5且混合3分鐘。
- 3. 填充至適合膠囊中。

首先在混合器中且隨後在粉碎機中混合式I化合物、乳糖及玉米澱粉。使混合物返回至混合器；將滑石添加至其中且充分混合。藉由機器將混合物填充至適合膠囊(例如硬明膠膠囊)中。

實例B-2

製造具有以下組成之軟明膠膠囊：

成分	毫克/膠囊
式I化合物	5
黃蠟	8
氫化大豆油	8
部分氫化植物油	34
大豆油	110
總計	165

表4：可能的軟明膠膠囊成分組成

成分	毫克/膠囊
明膠	75
85%甘油	32
Karion 83	8 (乾物質)
二氧化鈦	0.4
氧化鐵黃	1.1
總計	116.5

表5：可能的軟明膠膠囊組成

製造程序

使式I化合物溶解於其他成分之溫熔融物中，且將混合物填充至適當尺寸之軟明膠膠囊中。根據常見程序處理經填充之軟明膠膠囊。

實例C

製造具有以下組成之栓劑：

成分	毫克/栓劑
式I化合物	15
栓劑基質	1285
總計	1300

表6：可能的栓劑組成

製造程序

將栓劑基質於玻璃或鋼容器中熔融，充分混合且冷卻至45℃。隨即，將細粉狀式I化合物添加至其中且攪拌直至其完全分散。將混合物傾入適合尺寸之栓劑模具中，使其冷卻；隨後將栓劑自模具移出且獨立封裝於蠟紙或金屬箔中。

實例D

製造具有以下組成之注射溶液：

成分	毫克/注射溶液
式I化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	適量調節至pH 5.0
注射溶液用水	補足至1.0 ml

表7：可能的注射溶液組成

製造程序

使式I化合物溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。藉由乙酸將pH調節至5.0。藉由添加剩餘量水將體積調節至1.0 ml。過濾溶液，使用適當過量填充至小瓶中且滅菌。

實例E

製造具有以下組成之藥囊：

成分	毫克/藥囊
式I化合物	50
乳糖，細粉	1015
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纖維素鈉	14
聚乙烯吡咯啉酮K 30	10
硬脂酸鎂	10
調味添加劑	1
總計	2500

表8：可能的藥囊組成

製造程序

使式I化合物與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合且用聚乙烯吡咯啉酮於水中之混合物造粒。使顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充至藥囊中。

下表列舉本發明文獻內所用之縮寫。

AIBN	偶氮二異丁腈
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
BF ₃ *OEt ₂	三氟化硼合二乙醚
BrCN	溴化氰
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CSO	(10-樟腦磺醯基)-吡啶丙啶
Cu(OTf) ₂	三氟甲磺酸銅(II)
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DMAP	4-(N,N-二甲胺基)-吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
ee	對映異構體過量
Et ₃ N	三乙胺
格拉布氏II	[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啉亞基]二氯(苯亞甲基)(三環己基磷)鈦
LDA	二異丙胺基鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
NaHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺化鈉
LG	離去基
MeOH	甲醇

MS 4A	分子篩4埃
NaH	氫化鈉
NaOH	氫氧化鈉
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
<i>n</i> -BuOH	正丁醇
NMO	N-甲基嗎啉-N-氧化物
PhMe	甲苯
RT	室溫
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷
t-BuOK, KOtBu	第三丁醇鉀
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCN	氰化三甲基矽烷
TPP	三苯膦

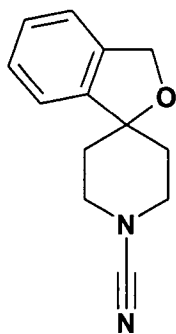
表9：縮寫清單

實驗部分

提供以下實例以說明本發明。不應認為其限制本發明之範疇，而其僅為本發明之代表。

式(VI)中間物

1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲腈

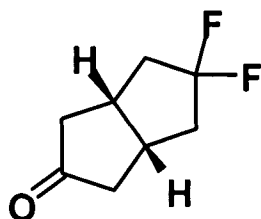


在0-5°C下，向3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶] (5.0 g，26 mmol)及三乙胺(5.9 g，8.1 ml，58 mmol)於乙醇(50 ml)中之溶液中逐滴添加於乙腈中之5 M溴化氫溶液(5.6 ml，28 mmol)大致30分鐘。持續攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體。將濾液分配於第三丁基甲醚(200 ml)與2 M碳酸鈉水溶液(200 ml)/水(100 ml)混合物之間。分離各層。用一份100 ml第三丁基甲醚萃取水層。用一份100 ml飽和氯化銨溶液洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。用正庚烷/乙酸

乙酯急驟層析，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.1 g，72%)。MS m/e : 214 (M^+)。

式(XII)中間物

(3a,6a)-5,5-二氟六氫并環戊二烯-2(1H)-酮



a) (3a''R,6a''S)-3a'',4'',6'',6a''-四氫-1''H-二螺[苯并茛-9,5'-[1,3]二呋烷-2',2''-并環戊二烯]-5''(3''H)-酮

用水分離器使(3a,6a)-四氫并環戊二烯-2,5(1H,3H)-二酮(8.3 g，60 mmol)、(9H-苯并茛-9,9-二基)二甲醇(14.0 g，60 mmol)及對甲苯磺酸(0.060 g，0.32 mmol)於甲苯(75 ml)中之混合物回流2小時。蒸發溶劑。將殘餘物分配於二氯甲烷(300 ml)與5%碳酸氫鈉水溶液(50 ml)之間。分離各層。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(正庚烷/二氯甲烷作為溶離劑)純化，得到單保護中間物(10.5 g，51%)。

b) (3a''R,6a''S)-5'',5''-二氟-3'',3a'',4'',5'',6'',6a''-六氫-1''H-二螺[苯并茛-9,5'-[1,3]二呋烷-2',2''-并環戊二烯]

在0-5℃下，向上文製備之單保護中間物(1.5 g，4.3 mmol)於二氯甲烷(15 ml)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(1.4 g，1.1 ml，8.7 mmol)。在0-5℃下攪拌混合物2小時且在室溫下隔夜。向反應物添加另一份三氟化二乙基胺基硫(1.4 g，1.1 ml，8.7 mmol)，且持續攪拌6小時。將反應混合物分配於二氯甲烷與5%碳酸氫鈉水溶液之間。分離各層。用二氯甲烷萃取水層。用5%碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(正庚烷/乙

酸乙酯作為溶離劑)純化，得到呈灰白色固體狀之中間物二氟化縮醛(0.63 g，40%)。

c) (3a,6a)-5,5-二氟六氫并環戊二烯-2(1H)-酮

向上文製備之二氟化縮醛(0.50 g，1.4 mmol)於甲醇(5 ml)、1,4-二噁烷(5 ml)及水(2.5 mL)中之懸浮液中添加對甲苯磺酸(0.026 g，0.14 mmol)。在70℃下加熱混合物且攪拌10小時。將反應混合物分配於乙醚與水之間。分離各層。用乙醚萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(二氯甲烷作為溶離劑)純化，得到呈無色液體狀之標題化合物(0.19 g，89%)。MS m/e : 160 ($[M]^+$)

式(X)之氰醇中間物及式(XIII)之三甲基矽烷基氰醇中間物

通用程序I：銅催化

在室溫下攪拌式(XII)之酮中間物、氰化三甲基矽烷(2.6 eq)及三氟甲烷磺酸銅(II) (0.01 eq)於二氯甲烷(0.5-1.0 M)中之溶液15-24小時。將反應混合物濃縮至乾燥以得到式(XIII)之三甲基矽烷基氰醇中間物。將式(XIII)之粗化合物分配於諸如二氯甲烷之有機溶劑與水之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥，得到式(XIII)中間物。在處理期間，所得三甲基矽烷基氰醇之三甲基矽烷基可部分或完全斷裂以得到式(X)之氰醇中間物。

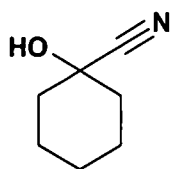
通用程序II：鐳催化

在室溫下攪拌式(XII)之酮中間物、2-羥基-2-甲基丙腈(1.5 eq)及異丙醇鐳(III) (0.1 eq)於四氫呋喃(0.5-1.0 M)中之溶液15-24小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與氯化銨飽和水溶液之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急

驟層析純化，得到式(X)之氰醇中間物。

氰醇1

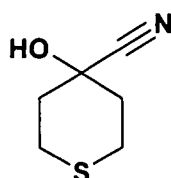
1-羥基環己烷甲腈



根據通用程序II，自環己酮及2-羥基-2-甲基丙腈獲得產率為81%呈灰白色蠟固體狀之標題化合物。MS m/e: 124 ($[M-H]^+$)

氰醇2

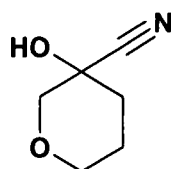
4-羥基四氫-2H-硫代哌喃-4-甲腈



根據通用程序II，自四氫-4H-硫代哌喃-4-酮及2-羥基-2-甲基丙腈獲得產率為78%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 143 (M^+)

氰醇3

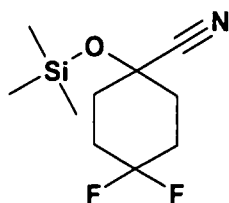
3-羥基四氫-2H-哌喃-3-甲腈



根據通用程序II，自二氫-哌喃-3-酮及2-羥基-2-甲基丙腈獲得產率為55%呈淡黃色油狀之標題化合物。

氰醇4

4,4-二氟-1-[(三甲基矽烷基)氧基]環己烷甲腈

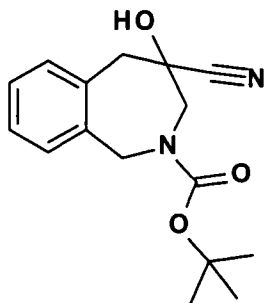


根據通用程序I，自4,4-二氟環己-4-酮及氰化三甲基矽烷獲得定

量產率呈淡黃色油狀之標題化合物。

氰醇5

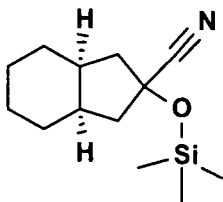
4-氰基-4-羥基-1,3,4,5-四氫-2H-2-苯并氮呋-2-甲酸第三丁酯



根據通用程序II，自4-側氧基-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-甲酸第三丁酯及2-羥基-2-甲基丙腈獲得產率為47%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 289.5 ($[M+H]^+$)

氰醇6

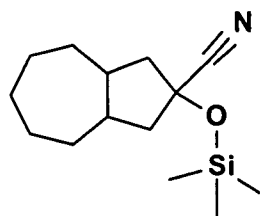
(3a,7a)-2-[(三甲基矽烷基)氧基]八氫-1H-茛-2-甲腈



根據通用程序I，自六氫-1H-茛-2(3H)-酮及氰化三甲基矽烷獲得定量產率呈黃色油狀之標題化合物。

氰醇7

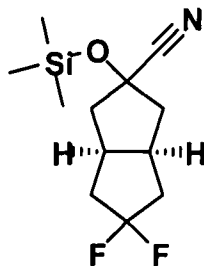
2-[(三甲基矽烷基)氧基]十氫萘-2-甲腈



根據通用程序I，自八氫萘-2(1H)-酮及氰化三甲基矽烷獲得產率為81%呈黃色油狀之標題化合物。

氰醇8

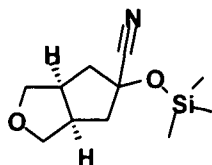
(2s,3a,6a)-5,5-二氟-2-[(三甲基矽烷基)氧基]八氫并環戊二烯-2-甲腈



根據通用程序I，自5,5-二氟六氫并環戊二烯-2(1H)-酮及氰化三甲基矽烷獲得產率為59%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 259 ([M]⁺)

氰醇9

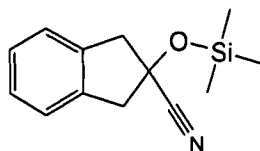
(3a,5,6a)-5-[(三甲基矽烷基)氧基]六氫-1H-環戊[c]呋喃-5-甲腈



根據通用程序I，自(3aR,6aS)-四氫-1H-環戊[c]呋喃-5(3H)-酮及氰化三甲基矽烷獲得產率為66%呈淡棕色油狀之標題化合物。

氰醇10

2-[(三甲基矽烷基)氧基]-2,3-二氫-1H-茚-2-甲腈



根據通用程序I，自2-茚酮及氰化三甲基矽烷獲得定量產率呈淡棕色油狀之標題化合物。MS m/e: 231 (M⁺)

式(V)之α-羥基中間物

通用程序III：藉由濃鹽酸之氰醇水解

使式(X)之氰醇中間物或式(XIII)之三甲基矽烷基氰醇中間物於諸如甲醇或乙醇之醇(0.3 M)及濃鹽酸(20 eq)中之溶液回流6-24小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與水之

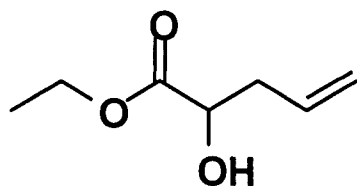
間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(V)之 α -羥基酯中間物。

通用程序IV：Pinner型氰醇水解

在冷凍器中儲存式(X)之氰醇中間物或式(XIII)之三甲基矽烷基氰醇中間物及諸如甲醇或乙醇之醇(1 eq)於含4 M鹽酸之1,4-二噁烷(4-10 eq)中之溶液隔夜，或者在 -10°C 至 -5°C 下攪拌隔夜。向反應混合物添加水且持續攪拌1-4小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與水之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(V)之 α -羥基中間物。

α -羥基酯1

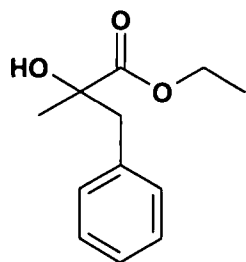
2-羥基戊-4-烯酸乙酯



在室溫下向2-側氧基乙酸乙酯(50.0 g, 245 mmol)及烯丙基三甲基矽烷(50.4 g, 441 mmol)於二氯甲烷(700 ml)中之溶液中添加三氟化硼合二乙醚(52.1 g, 46.5 ml, 367 mmol)。在回流下持續攪拌3小時。將反應混合物傾入500 ml飽和碳酸氫鈉水溶液中。分離各層。用兩份500 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之粗標題化合物(35.8 g, 定量)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

α -羥基酯2

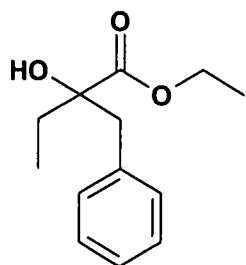
2-羥基-2-甲基-3-苯丙酸乙酯



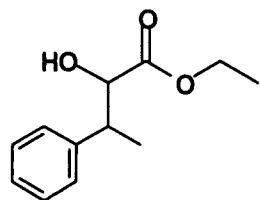
向(RS)-2-羥基-2-甲基-3-苯丙酸(2.9 g, 16 mmol)於乙醇(81 ml)中之溶液中添加催化量之硫酸。在室溫下攪拌反應混合物3 d。在真空中濃縮溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯(50 ml)與1 M碳酸鈉水溶液(50 ml)之間。分離各層。用兩份50 ml乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(3.0 g, 88%)。MS m/e: 223 ($[M+H]^+$).

α -羥基酯3

2-苯甲基-2-羥基丁酸乙酯



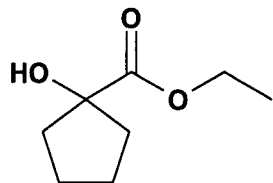
在回流下加熱(RS)-2-苯甲基-2-羥基丁腈(1.3 g, 7.4 mmol)於6 M鹽酸水溶液(37 ml, 223 mmol)中之混合物15小時。用兩份75 ml乙酸乙酯萃取反應混合物。用一份30 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。用正庚烷/乙酸乙酯急驟層析，得到(RS)-2-苯甲基-2-羥基丁酸(0.45 g, 31%)。向2-苯甲基-2-羥基丁酸於乙醇(4.6 ml)中之溶液中添加催化量之硫酸。在回流下加熱反應混合物20小時。蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯(75 ml)與鹽水(25 ml)之間。分離各層。用一份75 ml乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(0.42 g, 82%)。MS m/e: 209 ($[M+H]^+$).

α -羥基酯4**2-羥基-3-(吡啶-3-基)丁酸乙酯****a) 3-甲基-3-(吡啶-3-基)環氧乙烷-2-甲酸乙酯**

在 -78°C 下，向2-氯乙酸乙酯(1.2 g, 1.1 ml, 10 mmol)及1-(吡啶-3-基)乙酮(1.2 g, 1.1 ml, 10 mmol)於四氫呋喃(16 ml)中之溶液中添加於四氫呋喃(9.5 ml, 9.5 mmol)中之1 M雙(三甲基矽烷基)胺化鈉溶液。在30分鐘之後移除冷卻浴，且允許反應混合物升溫至室溫。用水淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物分配於水(10 ml)與乙醚(20 ml)之間。分離各層。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗環氧化物中間物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

b) 2-羥基-3-(吡啶-3-基)丁酸乙酯

向3-甲基-3-(吡啶-3-基)環氧乙烷-2-甲酸乙酯(2.1 g, 10 mmol)於乙酸乙酯(20 ml)中之溶液中添加氫氧化鈣(II) (0.28 g, 2.0 mmol)。用氫氣(1巴)填充燒瓶且在室溫下攪拌48小時。藉由過濾移除催化劑。在真空中濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.6 g, 定量)。

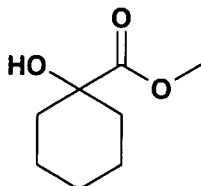
 α -羥基酯5**1-羥基環戊烷甲酸乙酯**

向1-羥基環戊烷甲酸(0.98 g, 7.5 mmol)於乙醇(3.8 ml)中之溶液中添加催化量之硫酸。在室溫下，攪拌反應混合物3 d。在真空中濃

縮溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯(75 ml)與鹽水(25 ml)之間。分離各層。用一份75 ml乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮，得到呈淡棕色油狀之標題化合物(1.13 g, 95%)。MS m/e: 159 ($[M+H]^+$)

α -羥基酯6

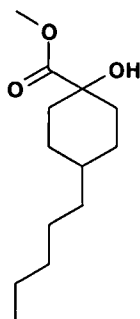
1-羥基環己烷甲酸甲酯



根據通用程序IV，自1-羥基環己烷甲腈獲得產率為64%呈淡黃色液體狀之標題化合物。MS m/e: 159 ($[M+H]^+$)

α -羥基酯7

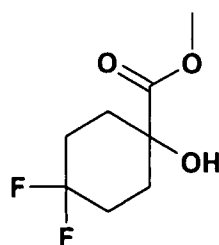
順/反-1-羥基-4-戊基環己烷甲酸甲酯



根據通用程序IV，自1-羥基-4-戊基環己烷甲腈獲得產率為77%呈黃色蠟質固體狀之呈順/反甲酯與酸之混合物形式的標題化合物。MS m/e: 229 ($[M+H]^+$)

α -羥基酯8

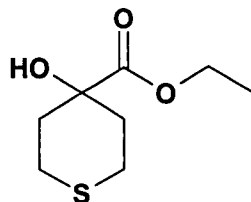
4,4-二氟-1-羥基環己烷甲酸甲酯



根據通用程序III，自4,4-二氟-1-[(三甲基矽烷基)氧基]環己烷甲腈獲得純度為83%，產率為45%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 194 (M^+)

α -羥基酯9

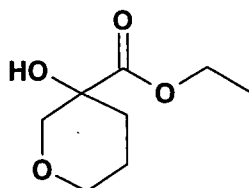
4-羥基四氫-2H-硫代哌喃-4-甲酸乙酯



根據通用程序IV，自4-羥基四氫-2H-硫代哌喃-4-甲腈獲得產率為39%呈無色液體狀之標題化合物。MS m/e: 191 ($[M+H]^+$)

α -羥基酯10

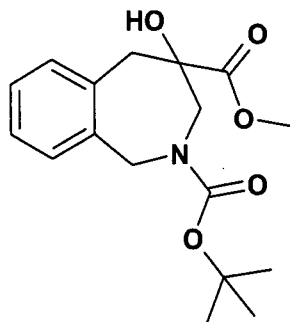
3-羥基四氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯



根據通用程序IV，自3-羥基四氫-2H-哌喃-3-甲腈獲得純度為82%，產率為8%呈無色液體狀之標題化合物。MS m/e: 174 (M^+)。

α -羥基酯11

4-羥基-1,3,4,5-四氫-2H-2-苯并氮呋-2,4-二甲酸2-第三丁酯4-甲酯

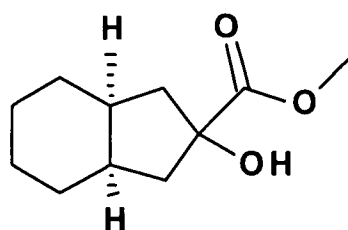


在室溫下，向4-氰基-4-羥基-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-甲酸第三丁酯(0.078 g, 0.27 mmol)於甲醇(1.1 ml)中之溶液中添加濃鹽酸(0.45 ml, 5.4 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘，且隨後在80℃下加

熱15小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由蒸發一份50 ml甲苯移除殘餘水。在室溫下，向粗中間物混合物於甲醇(5 ml)中之溶液中添加催化量之硫酸。在回流下加熱反應混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物。在室溫下，向粗 α 羥基酯於二氯甲烷(5 ml)中之溶液中添加碳酸二第三丁酯(0.089 g, 0.41 mmol)及三乙胺(0.082 g, 0.11 ml, 0.81 mmol)。攪拌反應混合物2小時，且隨後將其分配於乙酸乙酯(30 ml)與飽和氯化銨溶液(30 ml)之間。分離各層。用兩份30 ml乙酸乙酯萃取水層。用一份30 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化，得到呈棕色黏稠油狀之標題化合物(0.06 g, 69%)。MS m/e: 322 ($[M+H]^+$)。

α -羥基酯12

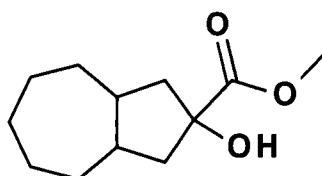
(3a,7a)-2-羥基八氫-1H-茛-2-甲酸甲酯



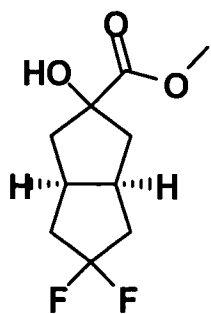
根據通用程序IV，自2-[(三甲基矽烷基)氧基]-2,3-二氫-1H-茛-2-甲腈獲得產率為65%呈淡黃色油狀之標題化合物。

α -羥基酯13

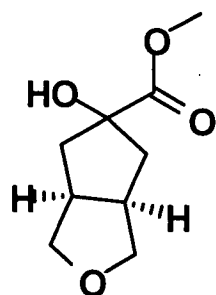
2-羥基十氫萘-2-甲酸甲酯



根據通用程序IV，自(3a,7a)-2-[(三甲基矽烷基)氧基]八氫-1H-茛-2-甲腈獲得產率為17%呈淡黃色油狀之標題化合物。

α -羥基酯 14**(2,3a,6a)-5,5-二氟-2-羥基八氫并環戊二烯-2-甲酸甲酯**

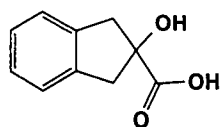
根據通用程序IV，自(2,3a,6a)-5,5-二氟-2-[(三甲基矽烷基)氧基]八氫并環戊二烯-2-甲腈獲得定量產率呈無色油狀之標題化合物。MS
m/e: 220 ($[M]^+$)

 α -羥基酯 15**(3a,6a)-5-羥基六氫-1H-環戊[c]呋喃-5-甲酸甲酯**

根據通用程序IV，自(3a,5,6a)-5-[(三甲基矽烷基)氧基]六氫-1H-環戊[c]呋喃-5-甲腈獲得產率為87%呈黃色油狀之標題化合物。

 α -羥基酯 16**2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸乙酯**

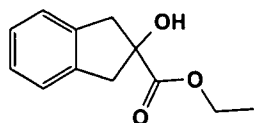
a) 2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸酯



2-(三甲基矽烷基氧基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲腈(21 g, 91 mmol)與濃鹽酸(76 ml, 908 mmol)之漿料在室溫下攪拌1小時，且在100℃下攪拌4小時。用一份50 ml水稀釋反應混合物。移除加熱浴且持續攪拌15小

時。藉由過濾來收集沈澱物，且用兩份50 ml之1 M鹽酸水溶液洗滌。將濕沈澱物分配於乙酸乙酯(150 ml)與1 M氫氧化鈉水溶液(150 ml)之間。分離各層。用兩份200 ml之0.5 M氫氧化鈉水溶液萃取有機層。用一份150 ml乙酸乙酯萃取經合併之水層。藉由添加濃鹽酸(35 ml)酸化經合併之水層。用兩份150 ml乙酸乙酯萃取水層。用一份50 ml鹽水洗滌來自酸性萃取之經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。在室溫下，於乙醚(100 ml)中濕磨殘餘物3小時。藉由過濾來收集沈澱物，用乙醚洗滌且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物。自熱乙酸乙酯(90 ml)結晶得到呈白色固體狀之標題化合物(7.0 g, 43%)。MS m/e : 177 ($[M-H]^-$)。

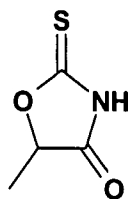
b) 2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸乙酯



在室溫下，向2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(4.0 g, 22 mmol)於乙醇(75 ml)中之溶液中添加催化量(3滴)之硫酸。攪拌反應混合物48小時。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯(150 ml)與1 M碳酸鈉(50 ml)之間。分離各層。用一份50 ml鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.5 g, 97%)。

式(IV)中間物

5-甲基-2-硫酮基-1,3-噁唑啉-4-酮



向硫氰化鉀(6.49 g, 66.8 mmol, Eq: 1.00)及2-羥基丙腈(5.0 g, 5.1 ml, 67 mmol, Eq: 1.00)於水(30 mL)中之溶液中逐滴添加濃鹽酸

(28 ml, 334 mmol, Eq: 5)大致35分鐘。持續攪拌24小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(100 ml)與碎冰/水(100 ml)之間。分離各層。用三份100 ml乙酸乙酯萃取水層。用一份50 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。於溫甲苯(50 ml)中濕磨殘餘物。經Decalite過濾來移除沈澱物。在真空中濃縮濾液。於溫正庚烷(50 ml)中濕磨殘餘物。藉由過濾來收集沈澱物，用正庚烷洗滌且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(5.6 g, 64%)。MS m/e: 131 (M^+)。

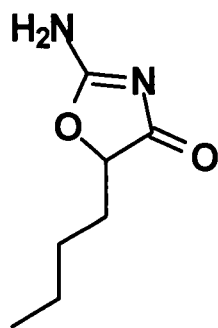
式(III)之2-胺基-𪗇唑-4-酮中間物

通用程序V：

在室溫下攪拌分子篩4A、鹽酸胍(1.6-7 eq)及第三丁醇鉀於第三丁醇中之混合物2-24小時。添加式(V)之 α -羥基酯中間物，之後攪拌2-24小時。用諸如乙酸乙酯/2-丙醇(4:1)或乙酸異丙酯/2-丙醇(4:1)之溶劑混合物稀釋反應混合物。藉由過濾移除固體。用水洗滌濾過物。分離各層。用一或兩份有機溶劑混合物萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。自諸如乙酸乙酯或乙酸異丙酯之溶劑濕磨，得到式(III)之2-胺基-𪗇唑-4-酮中間物。

2-胺基-𪗇唑-4-酮1

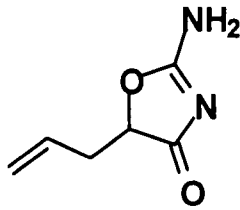
2-胺基-5-(丙-2-烯-1-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮



根據通用程序V，自2-羥基己酸乙酯獲得定量產率呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 157 ($[M+H]^+$)

2-胺基-𨁵唑-4-酮2

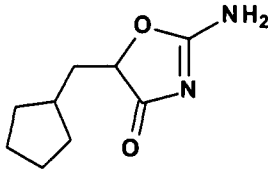
2-胺基-5-(丙-2-烯-1-基)-1,3-𨁵唑-4(5H)-酮



根據通用程序V，自2-羥基戊-4-烯酸乙酯獲得產率為58%呈白色固體狀之標題化合物。

2-胺基-𨁵唑-4-酮3

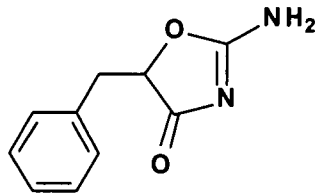
2-胺基-5-(環戊基甲基)-1,3-𨁵唑-4(5H)-酮



根據通用程序V，自3-環戊基-2-羥基丙酸甲酯獲得產率為91%呈白色膠狀之標題化合物。MS m/e: 183 ([M+H]⁺)

2-胺基-𨁵唑-4-酮4

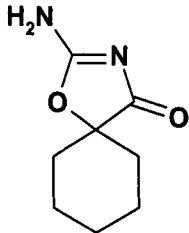
2-胺基-5-苯甲基-1,3-𨁵唑-4(5H)-酮



根據通用程序V，自2-羥基-3-苯基丙酸甲酯獲得產率為74%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 191 ([M+H]⁺)

2-胺基-𨁵唑-4-酮5

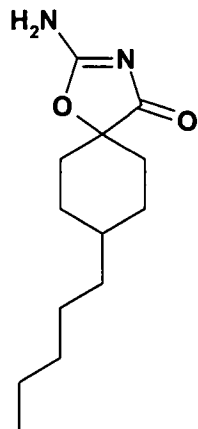
2-胺基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮



根據通用程序V，自1-羥基環己烷甲酸甲酯獲得產率為70%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 169 ([M+H]⁺)

2-胺基-𪗇唑-4-酮6

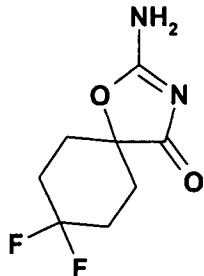
順/反-2-胺基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮



根據通用程序V，自順/反-1-羥基-4-戊基環己烷甲酸甲酯獲得產率為47%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 239 ([M+H]⁺)

2-胺基-𪗇唑-4-酮7

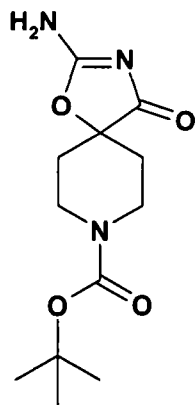
2-胺基-8,8-二氟-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮



根據通用程序V，自4,4-二氟-1-羥基環己烷甲酸甲酯獲得產率為66%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 205 ([M+H]⁺)

2-胺基-𪗇唑-4-酮8

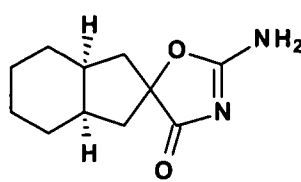
2-胺基-4-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯



根據通用程序V，自4-羥基哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯獲得產率為83%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 270 ([M+H]⁺)

2-氨基-嘓唑-4-酮9

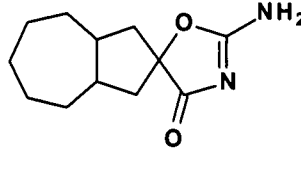
(2r,3a,7a)-2'-氨基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]嘓唑]-4'-酮



根據通用程序V，自(3a,7a)-2-羥基八氫-1H-茛-2-甲酸甲酯獲得產率為82%呈淡棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 209 ([M+H]⁺)

2-氨基-嘓唑-4-酮10

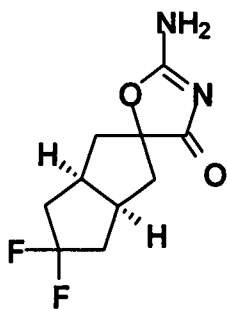
2'-氨基-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[莖-2,5'-[1,3]嘓唑]-4'-酮



根據通用程序V，自2-羥基十氫莖-2-甲酸甲酯獲得產率為50%呈棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 209 ([M+H]⁺)

2-氨基-嘓唑-4-酮11

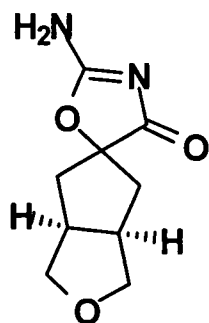
(3a',5,6a')-2-氨基-5',5'-二氟-3',3a',4',5',6',6a'-六氫-1'H,4H-螺[1,3-嘓唑-5,2'-并環戊二烯]-4-酮



根據通用程序V，自(2s,3a,6a)-5,5-二氟-2-羥基八氫并環戊二烯-2-甲酸甲酯獲得產率為65%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 231 ([M+H]⁺)

2-胺基-噁唑-4-酮12

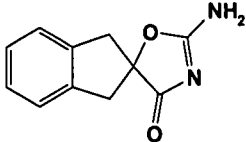
2'-胺基-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊[c]呋喃-5,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮



根據通用程序V，自(3a,6a)-5-羥基六氫-1H-環戊[c]呋喃-5-甲酸甲酯獲得定量產率呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 196 ([M+H]⁺)

2-胺基-噁唑-4-酮13

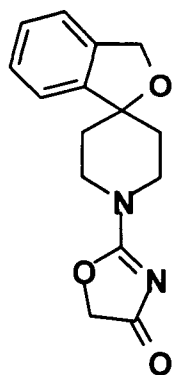
2'-胺基-1,3-二氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮



根據通用程序V，自2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸乙酯獲得產率為75%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 203 ([M+H]⁺)

式(VIII)中間物

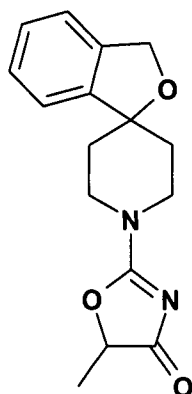
2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基))-1,3-噁唑-4(5H)-酮



攪拌3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶] (7.9 g, 42 mmol)與異氰酸2-氯乙醯酯(5.0 g, 42 mmol)於二氯甲烷(250 ml)中之混合物1小時。將反應混合物傾入250 ml水中，且用兩份200 ml二氯甲烷萃取。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於四氫呋喃(500 ml)中以得到無色溶液。添加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(13 ml, 83 mmol)。在RT下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾入400 ml 1 M鹽酸水溶液中，且用一份500 ml乙酸乙酯及兩份300 ml二氯甲烷萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由用乙酸乙酯自二氯甲烷沈澱純化淡黃色固體粗產物，產生呈白色固體狀之標題化合物(5.7 g, 50%產率)。MS m/e: 273 ([M+H]⁺)

式(I-c)中間物

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮



在回流下加熱5-甲基-2-硫酮基噁唑啉-4-酮(0.71 g, 5.4 mmol, Eq: 1.0)、3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶] (1.0 g, 5.4 mmol, Eq: 1.0)及三乙胺(0.75 ml, 5.4 mmol, Eq 1.0)於乙醇(27 ml)中之溶液20小

時。移除加熱浴且持續攪拌90分鐘。藉由過濾來收集沈澱物，用冷乙醇洗滌且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.1 g, 71%)。MS m/e : 287 ($[M+H]^+$)

實例

通用程序VI：胺解

在90°C下加熱呈游離鹼形式之式(II)螺哌啶與式(III)之2-胺基-嘧啶-4-酮中間物於諸如乙醇、正丁醇、第三丁醇、1,4-二噁烷或四氫呋喃之溶劑(0.1-0.3 M)中之混合物，使其回流(6-72小時)。或者，在90°C下加熱呈鹽酸鹽形式之式(II)螺哌啶(1-1.5 eq)、諸如許氏鹼(Huenig's Base)或三乙胺之有機鹼(1-1.5 eq)及式(III)之2-胺基-嘧啶-4-酮中間物於諸如乙醇、正丁醇、第三丁醇、1,4-二噁烷或四氫呋喃之溶劑(0.1-0.3 M)中之混合物，使其回流(6-72小時)。或者，可在微波照射下在130-160°C下加熱混合物10-30分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或二氯甲烷之有機溶劑與飽和氯化銨水溶液之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由自適合溶劑急驟層析或結晶純化，得到式(I)化合物。

通用程序VII：與胺之一鍋反應

在0-5°C下，向式(V)之 α -羥基酯中間物於諸如1,2-二甲氧基乙烷或四氫呋喃之溶劑(0.2 M)中之溶液中添加氫化鈉(1.0 eq, 50%於油中)。攪拌20-30分鐘，之後添加於乙腈中之5.0 M溴化氰溶液(1.0 eq)。攪拌反應混合物30-60分鐘。添加式(II)之胺中間物，且在室溫下持續攪拌30分鐘且回流6-24小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與氯化銨飽和水溶液之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(I)化合物。

通用程序VIII：與哌啶-1-甲腈之一鍋反應

在0-5°C下，攪拌式(V)之 α -羥基酯中間物於甲苯(0.1-0.3 M)及氫化鈉(1.0 eq, 50%於油中)中之混合物5-30分鐘。添加式(VI)之氰胺中間物，且在90°C下持續攪拌6-24小時。冷卻至室溫後，將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與飽和氯化銨水溶液之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(I)化合物。

通用程序IX：嘧啶酮用鹵化烷基之烷基化

在0-5°C下，向式(VIII)或式(I-a)化合物於四氫呋喃(0.1 M)中之溶液中添加於四氫呋喃(1.1 eq)中之1.0 M雙(三甲基矽烷基)胺基鋰溶液。攪拌反應混合物30-60分鐘。添加鹵化烷基(1.2-2.0 eq)，且持續攪拌2-24小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與1 M鹽酸水溶液之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，分別得到式(I)、式(I-a)或式(I-b)化合物。

通用程序X：嘧啶酮與醛或酮之縮合

在-78°C下，向式(VIII)或式(I-c)化合物於四氫呋喃(0.1 M)中之溶液中添加於四氫呋喃(1.2 eq)中之1.0 M二異丙基胺基鋰溶液。攪拌反應混合物30-60分鐘。添加醛或酮(1.2)，且持續攪拌2-24小時。將反應混合物分配於諸如乙酸乙酯或第三丁基甲醚之有機溶劑與水之間。分離各層。用一或兩份有機溶劑萃取水層。用一份鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(I-d)化合物。

通用程序XI：閉環複分解

在室溫下，向式(I-1)中間物於二氯甲烷或甲苯(0.005-0.01 M)中之溶液中添加第2代格拉布氏催化劑(0.1 eq至1.0 eq)。在40-110℃下持續攪拌1-24小時。濃縮反應混合物至乾燥。藉由急驟層析純化，得到式(I-m)化合物。

實例1

5-丙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VIII，自1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-甲腈及2-羥基戊酸乙酯獲得產率為54%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 315 ([M+H]⁺)

實例2

5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-丁基噁唑-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率60%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 329 ([M+H]⁺)

實例3

(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例4

(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Chiralcel OD管柱上之對掌性HPLC分離，自5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

獲得產率為43%呈白色固體狀之(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。MS m/e : 329 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = -31.03$ ($c = 0.680$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)。

獲得產率為33%呈白色固體狀之(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。MS m/e : 329 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = +20.49$ ($c = 0.576$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)。

實例5

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A

及

實例6

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B

根據通用程序VI，藉由用正庚烷/乙醇(7:3)作為溶離劑之Chiralcel OD (OD-H)管柱上之對掌性HPLC分離之後，自2-胺基-5-(丙-2-烯-1-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮獲得標題化合物。在用來自IBZ Messtechnik之對掌性偵測器分離期間，在426 nm處測定旋轉感測(rotational sense)。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為7%呈白色固體狀之1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A。MS m/e : 343 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(-)

獲得產率為7%呈白色固體狀之1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B。MS m/e : 343 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(+)

實例7

5-(2-甲基丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序VIII，自1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-甲腈及2-羥基-4-甲基戊酸異丙酯獲得產率為10%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 329 ([M+H]⁺)

實例8

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-(丙-2-烯-1-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮及3H螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為55%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 313 ([M+H]⁺)

實例9

5-(2-甲基丙-2-烯-1基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮及3-溴-2-甲基丙-1-烯獲得產率為7%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 326 ([M+]⁺)

實例10

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮及2-(溴甲基)-3,3,3-三氟丙-1-烯獲得產率為44%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 381 ([M+H]⁺)

實例11

5-(丁-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及1-溴丁-2-炔獲得產率為38%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 325 ([M+H]⁺)

實例12

5-苯基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VIII，自1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-甲腈及2-羥基-2-苯乙酸甲酯獲得產率為33%呈白色固體狀之標題化合物。

實例13

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體A

及

實例14

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體B

根據通用程序VI，藉由用正庚烷/乙醇(3:1)作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離之後，自2-胺基-5-(環戊基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體A及5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體B。在用來自IBZ Messtechnik之對掌性偵測器分離期間，在426 nm處測定旋轉感測。以溶離順序引用化合物：

獲得呈淡黃色固體狀之5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮對映異構體A (0.005 g, 2%)。MS m/e: 355 ([M+H]⁺)。旋轉感測：(+)

獲得呈淡黃色固體狀之5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-

1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𠵼唑-4(5H)-酮對映異構體B (0.009 g, 4%)。MS m/e : 355 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(-)

實例15

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𠵼唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A

及

實例16

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𠵼唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B

根據通用程序VI，藉由用正庚烷/乙醇(3:2)作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離，自2-胺基-5-(環戊基甲基)-1,3-𠵼唑-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮獲得標題化合物。在用來自IBZ Messtechnik之對掌性偵測器分離期間，在426 nm處測定旋轉感測。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為3%呈淡黃色固體狀之1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𠵼唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A。MS m/e : 369 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(+)

獲得產率為6%呈白色固體狀之1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𠵼唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B。MS m/e : 369 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(-)

實例17

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𠵼唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𠵼唑-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]獲得產率為10%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e : 363 ($[M+H]^+$)

實例18

(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例19

(-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之 Chiralpak AD管柱上之對掌性 HPLC分離，自 5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得標題化合物。根據通用程序VII，自 2-羥基-3-苯基丙酸(S)-苯甲酯、溴化氰及 3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]製備對映異構體過量為 95% 之 (-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮之另一批料。

(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮：(MS m/e: 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = +46.68$ (c = 0.512, CHCl₃, 20°C)

(-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮：(MS m/e: 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = -48.02$ (c = 1.004, CHCl₃, 20°C)

自程序VII之 (-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(95% ee)：(MS m/e: 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = -33.20$ (c = 1.000, CHCl₃, 20°C)

實例20

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A

及

實例21

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘧啶-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B

根據通用程序VI，藉由用正庚烷/乙醇(3:2)作為溶離劑之Reprosil Chiral-NR管柱上之對掌性HPLC分離而分離之後，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-嘧啶-4(5H)-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮獲得標題化合物。在用來自IBZ Messtechnik之對掌性偵測器分離期間，在426 nm處測定旋轉感測。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為18%呈白色固體狀之1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘧啶-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A。MS m/e : 377 ($[M+H]^+$)。旋轉感應：(-)

獲得產率為14%呈無色油狀之1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘧啶-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B。MS m/e : 377 ($[M+H]^+$)。旋轉感應：(+)

實例22

5-苯甲基-2-(3-甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自3-甲基-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-酮及2-胺基-5-苯甲基-1,3-嘧啶-4(5H)-酮獲得產率為37%呈白色半固體狀之標題化合物。MS m/e : 377 ($[M+H]^+$)

實例23

5-苯甲基-2-(7-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮

T根據通用程序VI，自7-氟-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]及2-胺基-5-苯甲基-1,3-嘧啶-4(5H)-酮獲得產率為40%呈白色半固體狀之標題化合物。MS m/e : 381 ($[M+H]^+$)

實例24

5-苯甲基-2-(4-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及4-氟-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為19%呈淡黃色半固體狀之標題化合物。MS m/e: 381 ($[M+H]^+$)

實例25

5-苯甲基-2-(6-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及6-氟-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為45%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 381 ($[M+H]^+$)

實例26

5-苯甲基-2-(3,3-二甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及3,3-二甲基-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為39%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 391 ($[M+H]^+$)

實例27

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及5-氟-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮獲得產率為49%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 395 ($[M+H]^+$)

實例28

5-苯甲基-2-(1'H,7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-

4(5H)-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,4'-哌啶]獲得產率為18%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 364 ($[M+H]^+$)

實例29**5-苯甲基-2-(1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮**

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-哌啶]獲得產率為8%呈白色半固體狀之標題化合物。MS m/e: 364 ($[M+H]^+$)

實例30**1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基)-4-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮**

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及4-氟-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮獲得產率為4%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 395 ($[M+H]^+$)

實例31**1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基)-5-甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮**

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及5-甲氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮獲得產率為6%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 407 ($[M+H]^+$)

實例32**1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基)-5-溴-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮**

根據通用程序VI，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及5-溴-

3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮獲得產率為21%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 457 ($[M+H]^+$)

實例33

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，使用碳酸氫鈉，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及3H-螺[苯并[c]噻吩-1,4'-哌啶]鹽酸鹽獲得產率為38%呈黃色膠狀之標題化合物。MS m/e: 379 ($[M+H]^+$)

實例34

5-苯甲基-2-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VI，使用碳酸氫鈉，自2-胺基-5-苯甲基-1,3-噁唑-4(5H)-酮及螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶]2,2-二氧化鹽酸鹽獲得產率為33%呈白色膠狀之標題化合物。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

實例35

5-(4-氯苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及1-(溴甲基)-4-氯苯獲得產率為12%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 397 ($[M+H]^+$)

實例36

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A
及

實例37

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁

唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B

及

實例38

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁

唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A

及

實例39

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁

唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B

根據通用程序X，在用正庚烷/乙醇(4:1)作為溶離劑之 Reprosil Chiral NR管柱上對掌性HPLC分離之後，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及苯甲醛獲得標題化合物。在用來自IBZ Messtechnik之對掌性偵測器分離期間，在426 nm處測定旋轉感測。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為4%呈白色蠟質固體狀之5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮3-酮非對映異構體a、對映異構體A。MS m/e: 379 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(-)

獲得產率為4%呈白色蠟質固體狀之5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B。MS m/e: 379 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(+)

獲得產率為3%呈白色蠟質固體狀之5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A。MS m/e: 379 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(-)

獲得產率為4%呈白色蠟質固體狀之5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B。MS m/e: 379 ($[M+H]^+$)。旋轉感測：(+)

實例40

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序X，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及4-氯苯甲醛獲得產率為40%呈黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 413 ($[M+H]^+$)

實例41

乙酸(4-氯苯基)[4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲酯

向5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.030 g, 0.073 mmol)及三乙胺(0.011 ml, 0.076 mmol)於二氯甲烷(0.30 ml)中之懸浮液中添加乙酸酐(0.0080 ml, 0.080 mmol)。持續攪拌4小時。將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷之間。分離各層。用二氯甲烷萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.006 g, 18%)。MS m/e: 455 ($[M+H]^+$)

實例42

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例43

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例44

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮非對映異構體b

及

實例45

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮非對映異構體b

藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之 Reprosil Chiral-NR 管柱上之對掌性 HPLC 分離，自 5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮 獲得四個立體異構體。

獲得產率為 20% 呈淡黃色固體狀之 (-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮 非對映異構體 a、對映異構體 A。MS m/e : 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = -71.81$ ($c = 0.996$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得產率為 21% 呈淡黃色固體狀之 (+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮 非對映異構體 a、對映異構體 B。MS m/e : 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = 66.45$ ($c = 1.002$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得產率為 11% 呈淡黃色固體狀之 (-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮 非對映異構體 b、對映異構體 A。MS m/e : 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = -2.80$ ($c = 0.786$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得產率為 13% 呈淡黃色固體狀之 (+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呯唑-4(5H)-酮 非對映異構體 b、對映異構體 B。MS m/e : 363 ($[M+H]^+$), $[\alpha]_D = + 4.828$ ($c = 0.746$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例46

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A

實例47

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B

實例48

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 呋唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A

實例49

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 呋唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B

在0-5℃下，向5-[(4-氯苯基)(經基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮(30 mg, 0.073 mmol)於二氯甲烷(0.60 ml)中之懸浮液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.010 ml, 0.073 mmol)。持續攪拌30分鐘。將反應混合物分配於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各層。用兩份10 ml二氯甲烷萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral-NR管柱上之對掌性HPLC分離，獲得標題化合物：

獲得產率為7%呈淡黃色固體狀之5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A。MS m/e: 416 ([M+H]⁺)

獲得產率為10%呈淡黃色固體狀之5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B。MS m/e: 416 ([M+H]⁺)

獲得產率為7%呈淡黃色固體狀之5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A。MS m/e: 416 ($[M+H]^+$)

獲得產率為20%呈淡黃色固體狀之5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B。MS m/e: 416 ($[M+H]^+$)

實例50

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體A
及

實例51

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體B
及

實例52

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體A
及

實例53

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體B

根據通用程序X，藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之 Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離之後，自1'-(4-側氧基-4,5-二氫噁唑-2-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮及4-氯苯甲醛獲得標題化合物。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為9%呈黃色固體狀之1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-

側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體A。MS m/e: 428 ($[M+H]^+$)

獲得產率為9%呈黃色固體狀之1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構體B。MS m/e: 428 ($[M+H]^+$)

獲得產率為7%呈黃色固體狀之1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體A。MS m/e: 428 ($[M+H]^+$)

獲得產率為9%呈黃色固體狀之1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-𪗇唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構體B。MS m/e: 428 ($[M+H]^+$)

實例54

5-烯丙基-5-(2-氟烯丙基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)𪗇唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及3-氯-2-氟丙-1-烯獲得產率為1%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 371 ($[M+H]^+$)

實例55

5,5-二(丁-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)𪗇唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮及1-溴丁-2-炔獲得產率為11%呈棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 377 ($[M+H]^+$)

實例56

5,5-雙(2-甲基丙-2-烯-1基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及3-溴-2-甲基丙-1-烯獲得產率為53%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 381 ([M+H]⁺)

實例57

5-(丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及3-溴基丙-1-炔獲得產率為69%呈淡黃色發泡體狀之標題化合物。MS m/e: 351 ([M+H]⁺)

實例58

5,5-二(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及烯丙基溴獲得定量產率呈橙色油狀之標題化合物。MS m/e: 353 ([M+H]⁺)

實例59

5-烯丙基-5-(2-甲基烯丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及3-溴-2-甲基丙-1-烯獲得產率為76%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 367 ([M+H]⁺)

實例60

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及2-(溴甲基)-3,3,3-三氟丙-1-烯獲

得產率為98%呈橙色油狀之標題化合物。MS m/e: 421 ($[M+H]^+$)

實例61

2-([4-側氧基-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲基)丙-2-烯酸乙酯

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及2-(溴甲基)丙烯酸乙酯獲得產率為60%呈淡黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 426 ($[M+H]^+$)

實例62

2-((4-側氧基-5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫并噁唑-5-基)甲基)丙烯酸乙酯

根據通用程序IX，自5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)噁唑-4(5H)-酮及2-(溴甲基)丙烯酸乙酯獲得產率為54%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 423 ($[M+H]^+$)

實例63

5-(2-溴丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及2,3-二溴丙-1-烯獲得產率為92%呈橙色油狀之標題化合物。MS m/e: 433 ($[M+H]^+$)

實例64

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,5-雙(2-(三氟甲基)烯丙基)噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及2-(溴甲基)-3,3,3-三氟丙-1-烯獲得產率為9%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 489 ($[M+H]^+$)

實例65

5-[2-({第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基)甲基)丙-2-烯-1-基]-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(2-(溴甲基)烯丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷獲得產率為77%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 497 ([M+H]⁺)

實例66

5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及1-碘丁烷獲得產率為60%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 343 ([M+H]⁺)

實例67

(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例68

(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/異丙醇(85:15)作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離，自5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

獲得呈灰白色固體狀之(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.047 g, 20%)。(MS m/e: 343

($[M+H]^+$)外消旋體， $[\alpha]D = + 11.38$ ($c = 0.536$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得呈灰白色固體狀之(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.051 g, 21%)。(MS m/e : 343 ($[M+H]^+$)外消旋體， $[\alpha]D = - 11.11$ ($c = 0.504$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例69

1'-(5-丁基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及1-碘丁烷獲得產率為12%呈橙色油狀之標題化合物。MS m/e : 357 ($[M+H]^+$)

實例70

(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例71

(-)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序VII，藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離而分離之後，自2-羥基-2-甲基-3-苯基丙酸(RS)-乙酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得標題化合物。

獲得ee純度為99.4%呈灰白色固體狀之(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.27 g, 18%)。MS m/e : 377 (外消旋體) ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]D = + 9.279$ ($c = 1.002$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得ee純度為96.8%呈灰白色固體狀之(-)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.26 g,

18%)。MS m/e : 377 (外消旋體) ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]_D = -8.719$ ($c = 0.998$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例72

1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘔唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A

及

實例73

1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘔唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B

根據通用程序IX，藉由在用正庚烷/乙醇作為溶離劑之 Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離之後，自1'-(5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫嘔唑-2-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮及1-(溴甲基)苯獲得標題化合物。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為6%呈無色油狀之1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘔唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體A。

MS m/e : 391 ($[M+H]^+$)

獲得產率為10%呈淡黃色固體狀之1'-[5-苯甲基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘔唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮對映異構體B。MS m/e : 391 ($[M+H]^+$)

實例74

5-苯甲基-5-乙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-嘔唑-4(5H)-酮

根據通用程序VII，自2-苯甲基-2-羥基丁酸(RS)-乙酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]獲得產率為34%呈灰白色固體狀之標題化合物。

MS m/e : 391 ($[M+H]^+$)

實例75

5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及1-(溴甲基)-4-氯苯獲得產率為60%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

實例76

5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及(碘甲基)環戊烷獲得產率為47%呈黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 369 ($[M+H]^+$)

實例77

(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

及

實例78

(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離，自5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮獲得(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮。

獲得呈白色固體狀之(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮(0.053 g, 21%)。(MS

m/e: 369 ($[M+H]^+$)外消旋體， $[\alpha]_D = +14.35$ ($c = 0.745$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得呈白色固體狀之(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.039 g, 15%)。(MS m/e: 369 ($[M+H]^+$)外消旋體， $[\alpha]_D = -13.84$ ($c = 0.831$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例79

5-(環己基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(溴甲基)環己烷獲得產率20%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 383 ($[M+H]^+$)

實例80

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A

及

實例81

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B

根據通用程序IX，藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離之後，自1'-(5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫噁唑-2-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮及1-(溴甲基)-4-氯苯獲得標題化合物。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為14%呈黃色油狀之1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A。MS m/e: 425 ($[M+H]^+$)

獲得產率為12%呈黃色油狀之1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異

構體B。MS m/e: 425 ($[M+H]^+$)

實例82

5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自(RS)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及2-氯-5-(氯甲基)-吡啶獲得產率為17%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 412 ($[M+H]^+$)

實例83

(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例84

(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離，自5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

獲得呈白色固體狀之(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.023 g, 6%)。 $[\alpha]_D = -110.2$ ($c = 0.999$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得呈白色固體狀之(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.026 g, 7%)。 $[\alpha]_D = +80.12$ ($c = 1.000$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例85

5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自(RS)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及2-氯-5-(氯甲基)-噻吩獲得產率為44%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 417 ($[M+H]^+$)

實例86

(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

及

實例87

(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離，自5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

獲得呈灰白色固體狀之(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.059 g, 16%)。MS m/e: 417 ($[M+H]^+$) (外消旋體)。 $[\alpha]_D = +22.19$ (c = 0.586, CHCl₃, 20°C)

獲得呈灰白色固體狀之(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.060 g, 17%)。MS m/e: 417 ($[M+H]^+$) (外消旋體)。 $[\alpha]_D = -23.44$ (c = 0.742,

CHCl₃, 20°C)

實例88

5-甲基-5-(五氟苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自(RS)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及2,3,4,5,6-五氟苯甲基溴獲得產率為36%呈白色發泡體狀之標題化合物。MS m/e: 467 ([M+H]⁺)

實例89

5-{[4-(二氟甲基)苯基](二氟)甲基}-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及1-(溴二氟甲基)-4-(二氟甲基)苯獲得產率為28%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 463 ([M+H]⁺)

實例90

5-[羥基(苯基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序X，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及苯甲醛獲得產率為85%呈無色油狀之標題化合物。MS m/e: 393 ([M+H]⁺)

實例91

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

根據通用程序X，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮及4-氯苯甲醛獲得產率為39%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 427 ([M+H]⁺)

實例92

5-[(4-氯苯基)(氟)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮

在0-5℃下，向5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮(0.050 g, 0.12 mmol)於二氯甲烷(1.0 ml)中之懸浮液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.016 ml, 0.12 mmol)。持續攪拌30分鐘。將反應混合物分配於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各層。用二氯甲烷萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈白色發泡體狀之標題化合物(0.010 g, 18%)。MS m/e: 429 ([M+H]⁺)

實例93

1'-{5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘧啶-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮

根據通用程序X，自1'-(5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮及4-氯苯甲醛獲得產率為51%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 441 ([M+H]⁺)

實例94

5,5-雙(4-氯苯基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮及1-(溴甲基)-4-氯苯獲得產率為10%呈黃色油狀之標題化合物。MS m/e: 521 ([M+H]⁺)

實例95

1'-[5,5-雙(4-氯苯基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-嘧啶-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮

根據通用程序IX，自1'-(4-側氧基-4,5-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[異

苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮及1-(溴甲基)-4-氯苯獲得產率為6%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e : 535 ($[M+H]^+$)

實例96

(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

及

實例97

(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

a) 5-(羥甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

在0-5℃下，向5-甲基-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)呋唑-4(5H)-酮(0.96 g, 3.4 mmol)於四氫呋喃(34 ml)中之混合物中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(3.7 ml, 3.7 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。一次性添加多聚甲醛(0.40 g, 13 mmol)。在30分鐘之後移除冰浴，且在室溫下持續攪拌15小時。用2 M鹽酸水溶液(5 ml)淬滅，之後攪拌15分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯(50 ml)與飽和氯化銨溶液(50 ml)之間。分離各層。用兩份50 ml乙酸乙酯萃取水層。用一份30 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.83 g, 78%)。MS m/e : 317 ($[M+H]^+$)

b) 5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮

在室溫下，向5-(羥甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-呋唑-4(5H)-酮(0.20 g, 0.63 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(6.3 ml)中之溶液中添加氫化鈉(0.032 g, 0.67 mmol)。攪拌反應混合

物15分鐘。在0-5℃下添加碘乙烷(0.12 g, 0.061 ml, 0.76 mmol)。在10分鐘之後移除冰浴且在室溫下持續攪拌15小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(50 ml)與0.5 M鹽酸水溶液(30 ml)之間。分離各層。用一份50 ml乙酸乙酯萃取水層。用一份30 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。用正庚烷/異丙醇急驟層析，得到5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

藉由用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reposil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離，自5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮獲得(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮。

獲得呈白色固體狀之(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.031 g, 14%)。MS m/e: 345 ([M+H]⁺) (外消旋體)。[α]_D = + 9.277 (c = 0.981, CHCl₃, 20 °C)

獲得呈白色固體狀之(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.037 g, 17%)。MS m/e: 345 ([M+H]⁺) (外消旋體)。[α]_D = - 9.909 (c = 0.999, CHCl₃, 20 °C)

實例98

5-甲基-5-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

a) b) 5-甲基-4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-甲醛

在-78℃下，向乙二醯氯(0.24 g, 0.17 ml, 1.9 mmol)於無水二氯甲烷(11 ml)中之溶液中緩慢添加二甲亞砷(0.30 g, 0.27 ml, 3.8 mmol)。移除冷卻浴，且在-50℃下攪拌反應混合物5分鐘以完成S-氯二甲基鎢氯化物之形成。在-65℃下，添加5-(羥甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮(0.50 g, 1.6 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液。攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加三乙胺(0.80 g, 1.1 ml, 7.9 mmol)。攪拌反應混合物15分鐘。移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物1小時。將反應混合物分配於二氯甲烷(50 ml)與1 M鹽酸水溶液(50 ml)之間。分離各層。用兩份50 ml二氯甲烷萃取水層。用一份30 ml鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.48 g, 97%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

b) 5-甲基-5-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

在室溫下，向5-甲基-4-側氧基-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫噁唑-5-甲醛(0.17 g, 0.53 mmol)及吡咯啶(0.047 ml, 0.58 mmol)於二氯甲烷(3.5 ml)中之混合物中添加乙酸(0.030 ml, 0.52 mmol)。攪拌混合物1小時。在0-5℃下，一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.18 g, 0.84 mmol)。在5分鐘之後移除冷卻浴且持續攪拌15小時。將反應混合物分配於二氯甲烷(40 ml)與0.5 M氫氧化鈉水溶液(30 ml)之間。分離各層。用一份50 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮。用正庚烷/異丙醇急驟層析，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.071 g, 37%)。MS *m/e*: 370 ($[M+H]^+$)

實例99

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基

甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例100

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b

根據通用程序IX及用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral-NR上之對掌性HPLC分離，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及3-(溴甲基)四氫呋喃獲得標題化合物。

獲得呈灰白色固體狀之5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a (0.014 g, 2%)。MS m/e: 371.5 ($[M+H]^+$)

獲得呈灰白色固體狀之5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b (0.012 g, 2%)。MS m/e: 371.5 ($[M+H]^+$)

實例101

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及(RS)-2-(溴甲基)-四氫呋喃獲得產率為10%呈灰白色狀之標題化合物。MS m/e: 371.5 ($[M+H]^+$)

實例102

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-吡喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例103

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-吡喃

喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 a

及

實例104

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 b

及

實例105

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 b

根據通用程序IX及用正庚烷/乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral-NR上之對掌性HPLC分離，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮及3-(溴甲基)四氫-2H-哌喃獲得標題化合物。

獲得ee純度為86%呈灰白色固體狀之(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 a (0.127 g, 16%)。[α]_D = + 4.187 (c = 1.003, CHCl₃, 20°C)

獲得ee純度為95%呈灰白色固體狀之(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 a (0.131 g, 16%)。MS m/e: 385 ([M+H]⁺)。[α]_D = -4.093 (c = 1.002, CHCl₃, 20°C)

獲得呈灰白色固體狀之(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體 b (0.035 g, 4%)。[α]_D = + 16.82 (c = 0.648, CHCl₃, 20°C)

獲得呈灰白色固體狀之(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異

構體b (0.040 g, 5%)。MS m/e: 385 ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]_D = -12.01$ ($c = 0.616$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例106

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例107

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-
 嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體b

根據通用程序IX，自5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮及(RS)-(1-溴乙基)苯獲得標題化合物。

獲得呈白色固體狀之5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體a (0.087 g, 16%)。

獲得呈白色固體狀之5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體b (0.110 g, 20%)。

實例108

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體a

及

實例109

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-嘧啶-4(5H)-酮非對映異構體a

藉由用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之Chiralpak AD管柱上之對掌性HPLC分離，自5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡

啖]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體a獲得標題化合物。

獲得呈白色固體狀之(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體a (0.024 g, 4%)。MS m/e: 391 ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]_D = +99.74$ ($c = 0.384$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得呈白色固體狀之(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體a (0.033 g, 6%)。 $[\alpha]_D = -87.77$ ($c = 0.376$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例110

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體b

及

實例111

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體b

藉由用正庚烷乙醇作為溶離劑之Reprosil Chiral NR管柱上之對掌性HPLC分離，自5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體b獲得標題化合物。

獲得呈白色固體狀之(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體b (0.053 g, 10%)。MS m/e: 391 ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]_D = -36.63$ ($c = 0.409$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

獲得呈白色固體狀之(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹啉-4(5H)-酮非對映異構體b (0.046 g, 8%)。 $[\alpha]_D = +43.03$ ($c = 0.421$, $CHCl_3$, $20^\circ C$)

實例112

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮

根據通用程序VII，自1-羥基環戊烷甲酸乙酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為42%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 327 ($[M+H]^+$)

實例113

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

根據通用程序XI，自5,5-二(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為91%呈灰色固體狀之標題化合物。MS m/e: 325 ($[M+H]^+$)

實例114

7-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

根據通用程序XI，自5-烯丙基-5-(2-甲基烯丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為62%呈棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 339 ($[M+H]^+$)

實例115

7,8-二甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

根據通用程序XI，自5,5-雙(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為72%呈白色發泡體狀之標題化合物。MS m/e: 353 ($[M+H]^+$)

實例116

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-7-甲酸乙酯

根據通用程序XI，自2-{[4-側氧基-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺

[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲基}丙-2-烯酸乙酯及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為28%呈棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 397 ($[M+H]^+$)

實例117

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-7-(三氟甲基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

根據通用程序XI，自5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為4%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 393 ($[M+H]^+$)

實例118

7-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

根據通用程序XI，自5-[2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)丙-2-烯-1-基]-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮及第2代格拉布氏催化劑獲得產率為28%呈棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 469 ($[M+H]^+$)

實例119

7-(羥甲基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮

向7-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮(0.062 g, 0.13 mmol)於四氫呋喃(0.70 ml)中之溶液中添加於四氫呋喃(0.17 ml, 0.17 mmol)中之1 M四丁基氟化銨溶液。持續攪拌4小時。將反應混合物傾入飽和氯化銨溶液(2 ml)中且用三份2 ml乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇作

為溶離劑之急驟層析純化，得到呈淡棕色油狀之標題化合物(0.046 g，98%)。MS m/e : 355 ($[M+H]^+$)

實例120

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體a

及

實例121

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體b

a) 7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a

及7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體b

在室溫下攪拌2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮(0.25 g，0.77 mmol，Eq：1.00)、於第三丁醇中之2.5%四氧化鐵(0.078 g，0.0077 mmol，Eq：0.01)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.27 g，2.3 mmol，Eq：3.00)於丙酮(4.8 ml)及水(1.2 ml)中之混合物3小時。用飽和亞硫酸鈉水溶液淬滅反應混合物且攪拌30分鐘。藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到標題化合物。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為55%呈棕色固體狀之7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a。MS m/e : 360 ($[M+H]^+$)

獲得產率為40%呈棕色固體狀之7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體b。MS m/e : 360 ($[M+H]^+$)

b) 二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體a

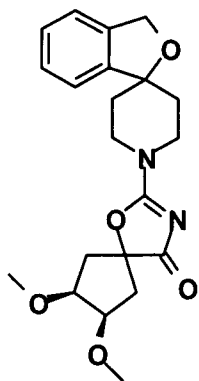
在室溫下，向7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a (0.045 g, 0.13 mmol)、三乙胺(0.049 ml, 0.35 mmol)及4-(N,N-二甲胺基)-吡啶(0.0015 g, 0.013 mmol)於二氯甲烷(2.0 ml)中之溶液中添加乙酸酐(0.024 ml, 0.25 mmol)。持續攪拌5小時。蒸發溶劑。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.040 g, 72%)。MS m/e: 443 ([M+H]⁺)

c) 二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體b

在室溫下，向7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體b (0.050 g, 0.14 mmol)、三乙胺(0.054 ml, 0.39 mmol)及4-(N,N-二甲胺基)-吡啶(0.0017 g, 0.014 mmol)於二氯甲烷(2.0 ml)中之溶液中添加乙酸酐(0.026 ml, 0.28 mmol)。持續攪拌5小時。蒸發溶劑。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.029 g, 48%)。MS m/e: 443 ([M+H]⁺)

實例122

7,8-二甲氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a



向氫化鈉(0.012 g, 0.29 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 ml)中之懸浮液中添加7,8-二羥基-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a (0.050 g, 0.14 mmol)。攪拌反應混合物20分鐘。在0-5℃下添加碘甲烷(0.059 g, 0.42 mmol)且持續攪拌10分鐘。用水(2 ml)淬滅反應混合物且用三份5 ml二氯甲烷萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.010 g, 18%)。MS m/e: 487 ([M+H]⁺)

實例123

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

根據通用程序VIII，自1-羥基環戊烷甲酸乙酯及1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲腈獲得產率為42%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 341 ([M+H]⁺)

實例124

1'-(4-側氧基1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮

根據通用程序VI，使用三乙胺自2-胺基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮鹽酸鹽獲得產率為41%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 341 ([M+H]⁺)

實例125

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,7-二氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

根據通用程序VII，自3-羥基四氫-2H-吡喃-3-甲酸乙酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為22%呈白色固體狀之標題化合物。

MS m/e: 343 ($[M+H]^+$)

實例126

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a

及

實例127

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b

根據通用程序VI，藉由使用乙腈/水/甲酸作為溶離劑之Gemini NX管柱上之RP層析分離之後，自2-胺基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮鹽酸鹽獲得標題化合物。

獲得呈白色固體狀之1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a (0.014 g, 16%)。MS m/e: 425 ($[M+H]^+$)

獲得呈白色固體狀之1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b (0.006 g, 7%)。MS m/e: 425 ($[M+H]^+$)

實例128

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體a

及

實例129

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體b

根據通用程序VI，藉由使用正庚烷/異丙醇作為溶離劑之急驟層析，自2-胺基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]獲得標題化合物。

獲得呈白色固體狀之8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體a (0.030 g，25%)。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

獲得呈白色固體狀之8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體b (0.013 g，11%)。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

實例130

8,8-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

根據通用程序VI，自2-胺基-8,8-二氟-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]獲得產率為59%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 377 ($[M+H]^+$)

實例131

1'-(8,8-二氟-4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮

根據通用程序VI，使用三乙胺，自2-胺基-8,8-二氟-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮鹽酸鹽獲得產率為54%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 390 ($[M+H]^+$)

實例132

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

根據通用程序VII，自4-羥基四氫-2H-硫代吡喃-4-甲酸乙酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為5%呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS m/e: 359 ($[M+H]^+$)

實例133

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮8,8-二氧化物

在室溫下，向2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮(0.038 g, 0.11 mmol)於甲醇/水(20:1, 1.0 ml)中之溶液中以兩等份添加過氧硫酸鉀(0.13 g, 0.21 mmol)歷經1小時時間段。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 ml)與1 M 碳酸鈉水溶液(10 ml)之間。分離各層。用兩份30 ml乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮。用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑在3-胺基丙基官能化矽膠管柱上急驟層析，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.014 g, 34%)。MS m/e: 391 ($[M+H]^+$)

實例134

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯

根據通用程序VI，自2-胺基-4-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為46%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 442 ($[M+H]^+$)

實例135

8-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

a) 2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺

[4.5] 癸-2-烯-4-酮

在0-5℃下，向4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯(0.35 g, 0.79 mmol)於二氯甲烷(7.9 ml)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(1.2 ml, 16 mmol)。在15之後移除冰浴且持續攪拌20小時。將反應混合物分配於二氯甲烷(50 ml)與1 M氫氧化鈉水溶液(30 ml)之間。分離各層。用兩份50 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮，得到標題化合物(0.27 g, 定量)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/e: 342 ([M+H]⁺)

b) 8-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

在室溫下攪拌2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮(0.073 g, 0.21 mmol)、乙酸(0.012 ml, 0.21 mmol)及苯甲醛(0.024 ml, 0.24 mmol)於二氯甲烷(2.0 ml)中之混合物45分鐘。在0-5℃下以小份添加三乙氧基硼氫化鈉(0.073 g, 0.34 mmol)且攪拌15分鐘，之後在室溫下攪拌15小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 ml)與1 M氫氧化鈉水溶液(20 ml)之間。分離各層。用一份30 ml乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮。用正庚烷/異丙醇作為溶離劑在3-胺基丙基官能化矽膠管柱上急驟層析，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.053 g, 57%)。MS m/e: 432 ([M+H]⁺)

實例136

8-(2,2-二氟乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

在回流下加熱2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮(0.050 g, 0.15 mmol)、三氟甲烷磺酸

2,2-二氟乙酯(0.021 ml, 0.16 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.028 ml, 0.16 mmol)於乙腈(0.73 ml)中之溶液2小時。將反應混合物分配於二氯甲烷(30 ml)與1 M氫氧化鈉水溶液(20 ml)之間。分離各層。用兩份30 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮。用正庚烷/異丙醇作為溶離劑在3-胺基丙基官能化矽膠管柱上急驟層析，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.039 g, 66%)。MS m/e: 406 ($[M+H]^+$)

實例137

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,5-二氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-2(3H)-甲酸第三丁酯

根據通用程序VII，自4-甲基4-羥基-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2,4(3H)-二甲酸2-第三丁酯及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]獲得產率為23%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 504 ($[M+H]^+$)

實例138

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮

在室溫下攪拌4'-側氧基-2'-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,5-二氫-4'H-螺[苯并[c]氮呋-4,5'-呋唑]-2(1H)-甲酸第三丁酯(0.020 g, 0.040 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(0.061 ml, 0.79 mmol)於二氯甲烷(2.0 ml)中之溶液4小時。將反應混合物分配於二氯甲烷(30 ml)與2 M碳酸鈉水溶液(20 ml)之間。分離各層。用兩份30 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈深褐色非晶形固體狀之粗標題化合物(0.016 g, 定量)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/e: 404 ($[M+H]^+$)

實例139

2-甲基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-

螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮

在室溫下向2'-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[苯并[c]氮呋-4,5'-呋唑]-4'-酮(0.014 g, 0.035 mmol)、乙酸鈉(0.0030 g, 0.035 mmol)及乙酸(0.0020 ml, 0.035 mmol)於二氯甲烷(0.60 ml)中之混合物中添加36%於水中之甲醛(0.0040 ml, 0.049 mmol)。攪拌混合物30分鐘。在0-5°C下，一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.012 g, 0.056 mmol)。在添加之後移除冷卻浴且持續攪拌45分鐘。將反應混合物分配於二氯甲烷(30 ml)與1 M氫氧化鈉水溶液(20 ml)之間。分離各層。用兩份30 ml二氯甲烷萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮。用正庚烷／異丙醇作為溶離劑急驟層析，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.0070 g, 48%) MS m/e: 418 ([M+H]⁺)

實例140**2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[萹-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮**

根據通用程序VI，自2'-胺基-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[萹-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為10%呈淡棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 395 ([M+H]⁺)

實例141**2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮**

根據通用程序VI，自(2r,3a,7a)-2'-胺基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為38%呈灰白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 382 ([M+H]⁺)

實例142**2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a',4'-二氫-1'H,4H-螺**

[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮

在75°C下，在一氧化碳(1巴)氛圍下攪拌5-烯丙基-5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)呋唑-4(5H)-酮(0.18 g, 0.51 mmol, Eq: 1.00)及八羰基二鈷(0.018 g, 0.051 mmol, Eq: 0.1)於甲苯(7.0 ml)中之混合物15小時。經由燒結的玻璃過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.070 g, 36%)。MS m/e: 379 ([M+H]⁺)

實例143**2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a',4',6',6a'-四氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮**

向2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a',4'-二氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮(0.020 g, 0.053 mmol)於乙醇(1 ml)中之溶液中添加披10%鈹之活性木炭(0.0056 g, 0.0053 mmol)。用氫(1巴)填充燒瓶且攪拌8小時。藉由在矽藻土墊上過濾移除催化劑。在真空中濃縮濾液。藉由用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之急驟層析純化，得到產率為51%呈灰白色固體狀之標題化合物(0.010 g, 51%)。MS m/e: 381 ([M+H]⁺)

實例144**2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊并[c]呋喃-5,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮**

根據通用程序VI，自2'-胺基-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊并[c]呋喃-5,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為12%呈淡棕色固體狀之標題化合物。MS m/e: 369 ([M+H]⁺)

實例145**2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-2,3,4a,5,7,7a-六氫-4'H-螺**

[環戊并[b][1,4]二氧雜環己烯-6,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮非對映異構體b

a) 7-羥基-8-(2-羥基乙氧基)-2-(3*H*-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體**b**

使用用於移除水之迪安-斯塔克分水器(Dean-Stark trap)，在回流下加熱7,8-二羥基-2-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體**b** (0.20 g, 0.56 mmol, Eq: 1.00)及氧化(二丁基)錫(0.14 g, 0.56 mmol, Eq: 1.00)於甲苯(19 ml)中之混合物6小時。將反應混合物濃縮至一半體積。添加碘化四丁銨(0.21 g, 0.56 mmol, Eq: 1.00)及2-氯乙醇(0.45 g, 5.6 mmol, Eq: 10)，且在回流下加熱混合物16小時。蒸發溶劑。藉由用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑之急驟層析純化，得到純度大致70%呈棕色油狀之標題化合物(0.22 g, 68%)。MS *m/e*: 403 ([*M*+*H*]⁺)

b) 4-甲基苯磺酸2-{[8-羥基-4-側氧基-2-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7-基]氧基}乙酯非對映異構體**b**

在室溫下，向7-羥基-8-(2-羥基乙氧基)-2-(3*H*-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體**b** (0.10 g, 0.25 mmol)、對甲苯磺醯基氯(0.057 g, 0.30 mmol)及4-(*N,N*-二甲胺基)-吡啶(0.0030 g, 0.025 mmol)於二氯甲烷(3.3 ml)中之溶液中添加吡啶(0.098 g, 0.10 ml, 1.2 mmol)。持續攪拌15小時。將反應混合物分配於1 M鹽酸水溶液(2 ml)與二氯甲烷(5 ml)之間。分離各層。用兩份5 ml二氯甲烷萃取水層。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.036 g, 26%)。MS *m/e*: 558 ([*M*+*H*]⁺)

c) 2'-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-六氫-4'*H*-

螺[環戊并[b][1,4]二氧雜環己烯-6,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮非對映異構體b

在室溫下，向4-甲基苯磺酸2-{[8-羥基-4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7-基]氧基}乙酯非對映異構體b (0.034 g, 0.060 mmol)於四氫呋喃(2.8 ml)中之溶液中添加氫化鈉(0.0050 g, 0.12 mmol)。加熱反應混合物至60℃歷經10分鐘。將反應混合物分配於氯化銨飽和水溶液(1 ml)與乙酸乙酯(5 ml)之間。分離各層。用兩份5 ml乙酸乙酯萃取水層。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑之急驟層析純化，得到呈無色狀之標題化合物(0.008 g, 36%)。MS m/e: 385 ([M+H]⁺)

實例146

5',5'-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3',3a',4',5',6',6a'-六氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4-酮

根據通用程序VI，自(3a',5s,6a')-2-胺基-5',5'-二氟-3',3a',4',5',6',6a'-六氫-1'H,4H-螺[1,3-呋唑-5,2'-并環戊二烯]-4-酮及3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]獲得產率為14%呈白色固體狀之標題化合物。MS m/e: 403 ([M+H]⁺)

實例147

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-4'H-螺[環戊并[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯-5,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮2-氧化物

在0-5℃下，向7,8-二羥基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體b (0.030 g, 0.084 mmol)於二氯甲烷(0.32 ml)中之溶液中添加三氟化嗎啉基硫(0.036 ml, 0.29 mmol)。在5小時之後移除冷卻浴且在室溫下持續攪拌12小時。將反應混合物分配於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各層。用二氯甲烷萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，經

無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用水/甲醇作為溶離劑之雙子NX，C18管柱上之逆相HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.015 g，46%)。MS m/e: 463 ($[M+H]^+$)

實例148

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體a

及

實例149

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體b

在0-5℃下，向2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮(0.10 g，0.31 mmol)於二氯甲烷(2.0 ml)中之溶液中添加乙酸銻(II)二聚體(0.014 g，0.031 mmol)及2-重氮乙酸乙酯(0.65 ml，0.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加另一份乙酸銻(II)二聚體(0.020 g，0.046 mmol)及2-重氮乙酸乙酯(0.65 ml，0.93 mmol)。持續攪拌4小時。用二氯甲烷稀釋反應混合物，用兩份水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由在雙子NX 3u 50 × 4.6 mm管柱上之逆相HPLC純化，得到標題化合物。以溶離順序引用化合物：

獲得產率為2%呈黃色油狀之4'側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體a。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

獲得產率為1%呈黃色油狀之4'側氧基-2'-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體b。MS m/e: 411 ($[M+H]^+$)

實例150

2'-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-二氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]呋唑]-4'-酮

根據通用程序VI，使用許氏鹼，自2'-胺基-1,3-二氫-4'H-螺[茛-2,5'-呋唑]-4'-酮及螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-吡啶]2,2-二氧化物鹽酸鹽獲得產率為61%呈淡灰色固體狀之標題化合物。MS m/e: 423 ([M+H]⁺)

¹ Robben, et al. (2006). Am J Physiol Renal Physiol. **291**, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"

² Neumann (2008). J Neuroendocrinol. **20**, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"

³ Ebner, et al. (2002). Eur J Neurosci. **15**, 384-8., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"

⁴ Kendler, et al. (2003). Arch Gen Psychiatry. **60**, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety"

⁵ Regier, et al. (1998). Br J Psychiatry Suppl. 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"

⁶ Bielsky, et al. (2004). Neuropsychopharmacology. **29**, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"

⁷ Landgraf, et al. (1995). Regul Pept. **59**, 229-39., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in

rats"

⁸ Yirmiya, et al. (2006). **11**, 488-94, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"

⁹ Thompson, et al. (2004). *Psychoneuroendocrinology*. **29**, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication"

¹⁰ Raskind, et al. (1987). *Biol Psychiatry*. **22**, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients"

¹¹ Altemus, et al. (1992). *Arch Gen Psychiatry*. **49**, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder"

¹² *Genes, Brain and Behavior* (2011) 10: 228-235

¹³ *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 231-234 (2009)

¹⁴ Kalsbeek, A., E. Fliers · M. A. Hofman · D. F. Swaab and R. M. Buijs. 2010. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock.

¹⁵ Schwartz, W. J. · R. J. Coleman and S. M. Reppert. 1983. A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 263: 105-12

¹⁶ Groblewski, T. A. · A. A. Nunez and R. M. Gold. 1981. Circadian rhythms in vasopressin deficient rats. *Brain Res Bull* 6: 125-30

¹⁷ Albers, H. E. · C. F. Ferris · S. E. Leeman and B. D. Goldman. 1984. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science*

223: 833-5

¹⁸ Yoshiaki Yamaguchi、Toru Suzuki、Yasutaka Mizoro、Hiroshi Kori、Kazuki Okada、Yulin Chen、Jean-Michel Fustin、Fumiyoshi Yamazaki、Naoki Mizuguchi、Jing Zhang、Xin Dong、Gozoh Tsujimoto、Yasushi Okuno、Masao Doi、Hitoshi Okamura. Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. (2013) Science, 342: 85-90

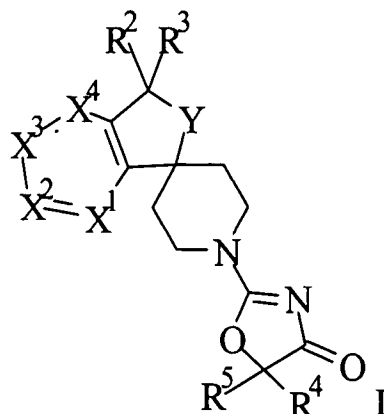
¹⁹ Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



其中

X^1 C- R^1 或N；

X^2 C- R^1 或N；

X^3 C- R^1 或N；

X^4 C- R^1 或N；

其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中僅一者為N，或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 均為C- R^1 ；

Y為O或S(O)_m；

m為0、1或2；

R^1 各分別選自由氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基-及C₁₋₆烷氧基-組成之群；

R^2 選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

R^3 選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

或 R^2 及 R^3 合起來為=O；

R^4 選自由以下組成之群

i) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中該芳基部分可視情況經鹵素取代，

- ii) C_{1-6} 烷氧基- CH_2- ，
- iii) C_{1-6} 烷基-，
- iv) C_{2-6} 烯基- CH_2- ，
- v) C_{2-6} 炔基- CH_2- ，
- vi) 鹵素- C_{1-6} 烷基-，
- vii) 鹵素- C_{2-6} 烯基- CH_2- ，及
- viii) 氫；

R^5 選自由以下組成之群

- i) 芳基-，
- ii) 芳基- C_{1-6} 烷基-，其中

該芳基部分可視情況經 C_{1-6} 烷基、鹵素- C_{1-6} 烷基或鹵素取代，及

該 C_{1-6} 烷基部分可視情況經 C_{1-6} 烷基-COO-、鹵素或羥基取代，

- iii) C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-，

- iv) 鹵素- C_{1-6} 烷基-，

v) 雜芳基- C_{1-6} 烷基-，其中該雜芳基部分可視情況經鹵素取代，

- vi) 雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，

- vii) C_{1-6} 烷基-，

viii) 視情況經鹵素、 $(C_{1-6}烷基)_3SiO-$ 、 $C_{1-6}烷基-COO-$ 或 $C_{1-6}烷基-OOC-$ 取代之 C_{2-6} 烯基- CH_2- ，

- ix) C_{1-6} 烷氧基- CH_2- ，及

- x) C_{2-6} 炔基- CH_2- ；

或 R^4 及 R^5 合起來選自由以下組成之群

- i) 視情況經 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-OOC-、 C_{1-6} 烷

基-COO-、鹵素、鹵素-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基或側氧基取代之C₃₋₁₀環烷基；

ii) 視情況經苯甲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環烷基；

iii) 視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OOC-、鹵素-C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₃SiO-C₁₋₆烷基-或羥基-C₁₋₆烷基取代之C₃₋₁₀環烯基，及

iv) 當Y為SO₂時，為茛滿基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

X¹ C-R¹或N；

X² C-R¹或N；

X³ C-R¹或N；

X⁴ C-R¹或N；

其中X¹、X²、X³及X⁴中僅一者為N，或X¹、X²、X³及X⁴均為C-R¹；

Y為O；

R¹各分別選自由氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基-及C₁₋₆烷氧基-組成之群；

R²選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

R³選自由H及C₁₋₆烷基-組成之群；

或R²及R³合起來為=O；

R⁴選自由以下組成之群

i) 芳基-C₁₋₆烷基-，其中該芳基部分可視情況經鹵素取代，

ii) C₁₋₆烷基-，

- iii) C_{2-6} 烯基- CH_2- ，
- iv) C_{2-6} 炔基- CH_2- ，
- v) 鹵素- C_{2-6} 烯基- CH_2- ，及
- vi) 氫；

R^5 選自由以下組成之群

- i) 芳基-，
- ii) 芳基- C_{1-6} 烷基-，其中

該芳基部分可視情況經 C_{1-6} 烷基、鹵素- C_{1-6} 烷基或鹵素取代，及

該 C_{1-6} 烷基部分可視情況經 C_{1-6} 烷基-COO-、鹵素或羥基取代，

- iii) C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基-，

iv) 雜芳基- C_{1-6} 烷基-，其中該雜芳基部分可視情況經鹵素取代，

- v) 雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，

- vi) C_{1-6} 烷基-，

vii) 視情況經鹵素、 $(C_{1-6}烷基)_3SiO-$ 、 $C_{1-6}烷基-COO-$ 或 $C_{1-6}烷基-OOC-$ 取代之 C_{2-6} 烯基- CH_2- ，

- viii) C_{1-6} 烷氧基- CH_2- ，及

- ix) C_{2-6} 炔基- CH_2- ；

或 R^4 及 R^5 合起來選自由以下組成之群

i) 視情況經 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-OOC-、 C_{1-6} 烷基-COO-、鹵素、鹵素- C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基或側氧基取代之 C_{3-10} 環烷基；

ii) 視情況經苯甲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OOC-、鹵素- C_{1-6} 烷基或側氧基取代之雜環烷基；

iii) 視情況經 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OOC-、鹵素- C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_3\text{SiO}-C_{1-6}$ 烷基-或羥基- C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-10} 環烯基。

3. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各為 $C-R^1$ ，且各 R^1 分別選自由氫、鹵素及 C_{1-6} 烷氧基組成之群。
4. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^1 為氫。
5. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 Y 為 O。
6. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 Y 為 SO_2 。
7. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^2 為氫。
8. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^3 為氫。
9. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^2 及 R^3 為 =O。
10. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基。
11. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^5 為苯甲基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基。
12. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中 R^4 及 R^5 合起來為
 - i) 視情況經鹵素取代之 C_{3-10} 環烷基；
 - ii) 視情況經 C_{1-6} 烷基取代之雜環烷基；
 - iii) 視情況經鹵素- C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-10} 環烯基，及
 - iv) 當 Y 為 SO_2 時，為茛滿基。
13. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其選自由以下組成之群

(-)-(5S)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌

啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(-)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(-)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-(5R)-5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-(乙氧基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌

啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-苯甲基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-5-(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

(+)-5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

乙酸(4-氯苯基)[4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啉]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-5-基]甲酯，

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并

呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-(4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-4-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-溴-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-氟-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-苯甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(5-丁基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-(8,8-二氟-4-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a，

1'-[4-側氧基-8-戊基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b，

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-

苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-(環戊基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-
苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5,5-雙(4-氯苯基)-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-
螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，

1'-[5-苯基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺
[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-苯基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺
[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋
喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體A，

1'-[5-丁基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-3H-螺[2-苯并呋
喃-1,4'-吡啶]-3-酮對映異構體B，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-
基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構
體A，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-
基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體a、對映異構
體B，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-
基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構
體A，

1'-{-5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-
基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮非對映異構體b、對映異構
體B，

1'-{5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3-噁

唑-2-基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,7-二氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a',4',6',6a'-四氫-1'H,4H-螺[1,3-𪔐唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a',4'-二氫-1'H,4H-螺[1,3-𪔐唑-5,2'-并環戊二烯]-4,5'(3'H)-二酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-7-(三氟甲基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]𪔐唑]-4'-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1-氧雜-8-硫雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮8,8-二氧化物，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-2,3,4a,5,7,7a-六氫-4'H-螺[環戊并[b][1,4]二氧雜環己烯-6,5'-[1,3]𪔐唑]-4'-酮非對映異構體b，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1H,4'H-螺[莖-2,5'-[1,3]𪔐唑]-4'-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-1H,3H,4'H-螺[環戊并[c]呋喃-5,5'-[1,3]𪔐唑]-4'-酮，

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

2'-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-二氫-4'H-螺[茛-2,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮，

2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,5-雙(2-(三氟甲基)烯丙基)噁唑-4(5H)-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-3a,4,6,6a-四氫-4'H-螺[環戊并[d][1,3,2]二氧硫雜環戊烯-5,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮2-氧化物，

2-甲基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,2,3,5-四氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]噁唑]-4'-酮，

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體a，

二乙酸4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7,8-二基酯非對映異構體b，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A，

5-((4-氯苯基)氟甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-

基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B，

5-(2-溴丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(2-甲基丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(4-氯苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(4-氯苯甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(丁-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(環己基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮對映異構體A，

5-(環戊基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮對映異構體B，

5-(環戊基甲基)-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體A，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮非對映異構體a、對映異構體B，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-

基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體A，

5-(羥基(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮非對映異構體b、對映異構體B，

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-[2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-基]-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-(丙-2-烯-1-基)-5-(丙-2-炔-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-雙(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-雙(4-氯苯基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5,5-二(丁-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)噁唑-4(5H)-酮，

5,5-二(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(氟)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-

哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-[2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)丙-2-烯-1-基]-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-[羥基(苯基)甲基]-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-{[4-(二氟甲基)苯基](二氟)甲基}-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5',5'-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-3',3a',4',5',6',6a'-六氫-1'H,4H-螺[1,3-喹唑-5,2'-并環戊二烯]-4-酮，

5-烯丙基-5-(2-氟烯丙基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)喹唑-4(5H)-酮，

5-烯丙基-5-(2-甲基烯丙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(1'H,7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(2,2-二氧離子基-1'H,3H-螺[2-苯并噻吩-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-喹唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3,3-二甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-

基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(3-甲基-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(4-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(6-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-2-(7-氟-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-苯甲基-5-乙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-丁基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-丁基-5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-3-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

5-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮，

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體a，

5-甲基-5-(1-苯乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-1,3-𪗇唑-4(5H)-酮非對映異構體b，

5-甲基-5-(五氟苯甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-

基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-甲基-5-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-苯基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

5-丙基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,3-噁唑-4(5H)-酮，

7-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7-(羥甲基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7,8-二甲氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮非對映異構體a，

7,8-二甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

7-甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-4-酮，

8-(2,2-二氟乙基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8,8-二氟-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8-苯甲基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮，

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體a，

8-戊基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮

雜螺[4.5]癸-2-烯-4-酮非對映異構體b，

2-((4-側氧基-5-(丙-2-炔基)-2-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫呋唑-5-基)甲基)丙烯酸乙酯，

2-{[4-側氧基-5-(丙-2-烯-1-基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4,5-二氫-1,3-呋唑-5-基]甲基}丙-2-烯酸乙酯，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體a，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'H-螺[雙環[3.1.0]己烷-3,5'-[1,3]呋唑]-6-甲酸乙酯非對映異構體b，

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3-氮雜螺[4.4]壬-2,7-二烯-7-甲酸乙酯，

4'-側氧基-2'-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1,5-二氫-4'H-螺[2-苯并氮呋-4,5'-[1,3]呋唑]-2(3H)-甲酸第三丁酯，及

4-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯，

或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其用作治療活性物質。

15. 如請求項1至2之式I化合物，其用作在升壓素不當分泌、焦慮症、抑鬱症、強迫症、自閉症系列障礙、精神分裂症、攻擊性行為及相移睡眠障礙(尤其時差)之病狀中起周邊性地及中樞性地作用之治療活性物質。