



(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 201132642 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099144804

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/10 (2006.01)**

**A61K31/438 (2006.01)**

**A61P25/28 (2006.01)**

**A61P25/20 (2006.01)**

(30)優先權：2009/12/21 印度

2663/DEL/2009

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：貝帝爵 山加梅旭 BADIGER, SANGAMESH (IN)；班克 德克 BEHNKE, DIRK (DE)；貝卻特 克勞迪亞 BETSCHART, CLAUDIA (CH)；查德哈里 溫多 CHAUDHARI, VINOD (IN)；柯帝斯塔 西莫納 COTESTA, SIMONA (IT)；亨理 奇斯 喬建 漢斯 艾門 HINRICHS, JURGEN HANS-HERMANN (DE)；歐夫納 西爾維歐 OFNER, SILVIO (CH)；潘迪特 奇坦 PANDIT, CHETAN (CA)；華格 內 尤更 WAGNER, JURGEN (DE)

(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 254 頁

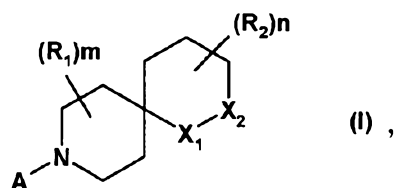
(54)名稱

二氮雜一螺旋 [5·5] 十一烷

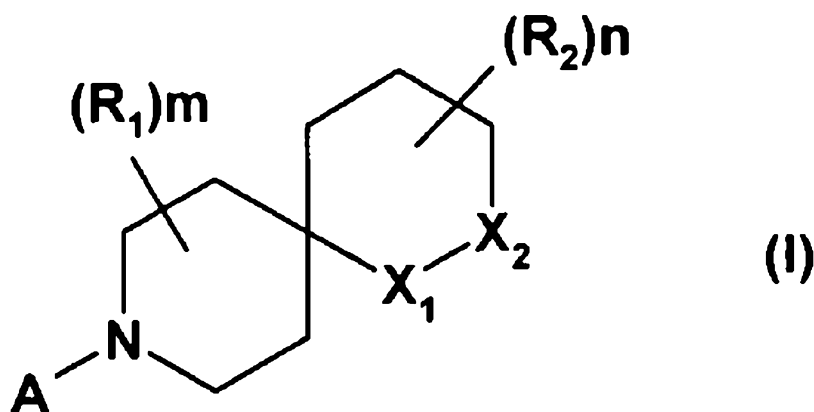
DIAZA-SPIRO[5.5]UNDECANES

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物



其中取代基如本說明書中所定義；其呈游離形式或呈鹽形式；其製備、其作為藥物之用途及包含其之藥物。





(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 201132642 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099144804

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/10 (2006.01)**

**A61K31/438 (2006.01)**

**A61P25/28 (2006.01)**

**A61P25/20 (2006.01)**

(30)優先權：2009/12/21 印度

2663/DEL/2009

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：貝帝爵 山加梅旭 BADIGER, SANGAMESH (IN)；班克 德克 BEHNKE, DIRK (DE)；貝卻特 克勞迪亞 BETSCHART, CLAUDIA (CH)；查德哈里 溫多 CHAUDHARI, VINOD (IN)；柯帝斯塔 西莫納 COTESTA, SIMONA (IT)；亨理 奇斯 喬建 漢斯 艾門 HINRICHS, JURGEN HANS-HERMANN (DE)；歐夫納 西爾維歐 OFNER, SILVIO (CH)；潘迪特 奇坦 PANDIT, CHETAN (CA)；華格 內 尤更 WAGNER, JURGEN (DE)

(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 254 頁

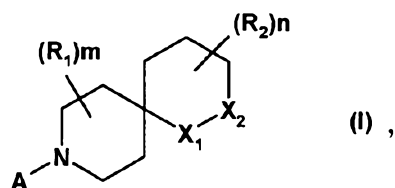
(54)名稱

二氮雜一螺旋 [5·5] 十一烷

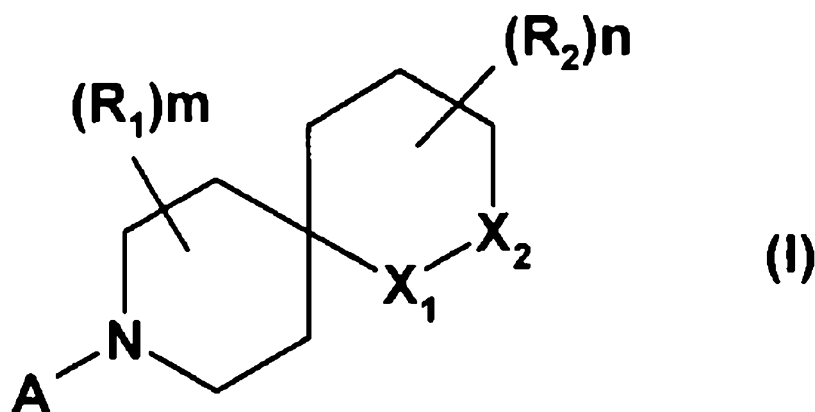
DIAZA-SPIRO[5.5]UNDECANES

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物



其中取代基如本說明書中所定義；其呈游離形式或呈鹽形式；其製備、其作為藥物之用途及包含其之藥物。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於二氮雜-螺旋[5.5]十一烷、其製備、其作為藥物之用途及包含其之藥物。

### 【先前技術】

食慾激素(orexin)(食慾激素 A/OX-A 及食慾激素 B/OX-B)，亦稱為下丘泌素(hypocretin)，為神經肽。食慾激素 A 為 33 個胺基酸之肽，且食慾激素 B 為 28 個胺基酸之肽(Sakurai T. 等人，Cell, 1998, 92, 573-585)。食慾激素產生於外側下視丘之個別神經元中，且結合至 G 蛋白偶合受體食慾激素受體(亦稱為下丘泌素受體)：已知有食慾激素-1 受體(OX1R)及食慾激素-2 受體(OX2R)。食慾激素-1 受體對 OX-A 具有一定程度的選擇性，而食慾激素-2 受體以類似親和力結合 OX-A 及 OX-B。食慾激素可調控睡眠及覺醒狀態，從而可能為發作性睡眠病以及失眠症及其他睡眠病症開闢新穎治療方法(Chemelli R.M. 等人，Cell, 1999, 98, 437-451)。此外，發現食慾激素會刺激大鼠消耗食物，此表明此等肽在調控攝食行為之中心回饋機制中作為介體之生理學作用(Sakurai T. 等人，Cell, 1998, 92, 573-585)。此外，已證實食慾激素在腦獎勵功能/激勵方面起作用，此表明其適用於治療與物質相關之病症(Harris A.C. 等人，Nature, 2005, 437, 556-559)。此外，已證實在齧齒動物及人類(腦及/或 CSF)中，類澱粉 $\beta$ 含量與食慾激素含量反相關，且食慾激素受體拮抗劑可降低阿茲海默氏轉殖基因小

鼠(Alzheimer's transgenic mice)之類澱粉 $\beta$ 含量及類澱粉斑塊負荷，因而表明其適用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)(Kang J.E.等人, Science 2009, 326, 1005-1007)。

食慾激素受體可能與諸如以下之病症有諸多關聯：

i)睡眠病症，例如睡眠呼吸暫停、發作性睡眠病、失眠症、類睡症、時差症候群、紊亂之生物及晝夜節律；與諸如神經病症、神經痛及腿不寧症候群之疾病相關的睡眠障礙；

ii)飲食障礙，例如食慾及味覺病症；

iii)與物質相關之病症，例如物質濫用、物質依賴性及物質戒斷病症，諸如菸鹼戒斷或麻醉劑戒斷；

iv)阿茲海默氏病；

v)精神性、神經性及神經退化性病症，例如抑鬱症；焦慮症；成癮性；強迫症；情感性神經症；抑鬱性神經症；焦慮性神經症；輕鬱症(dysthymic disorder)；情感障礙；性功能障礙；性心理性功能障礙；性障礙；精神分裂症；躁鬱症；譫妄；癡呆症；嚴重智力遲鈍及運動障礙，諸如亨廷頓氏病(Huntington's disease)及妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；缺血性或出血性中風；偏頭痛；及神經退化性病症，包括疾病分類學實體，諸如抑制解除-癡呆症-帕金森病-肌萎縮綜合症；蒼白球-腦橋-黑質變性(pallido-ponto-nigral degeneration)；癲癇症；癲癇發作病症；

vi)心血管疾病；糖尿病；哮喘；庫欣氏症候群



(Cushing's syndrome)/庫欣氏病；嗜鹼性腺瘤；泌乳素瘤；高泌乳素血症；垂體機能減退；腦下垂體腫瘤/腺瘤；下視丘疾病；費羅利克氏症候群(Froehlich's syndrome)；腦下垂體疾病、下視丘性腺機能減退；卡爾門氏症候群(Kallman's syndrome)(嗅覺缺失、嗅覺減退)；功能性或精神性停經；垂體機能減退；下視丘甲狀腺功能低下；下視丘-腎上腺功能障礙；特發性高泌乳素血症；生長激素缺乏性下視丘病症；特發性生長不足；侏儒症；巨人症；肢端肥大症；心臟及肺臟疾病、急性及充血性心臟衰竭；低血壓；高血壓；尿瀦留；骨質疏鬆症；心絞痛；心肌梗塞；蛛網膜下出血；潰瘍；過敏症；良性前列腺肥大；慢性腎衰竭；腎病；葡萄糖耐受性異常；嘔吐及噁心；發炎性腸病；胃運動障礙；胃潰瘍；膀胱尿失禁，例如急迫性失禁；痛覺過敏；疼痛；對疼痛之敏感性增強或放大，諸如痛覺過敏、灼痛及異常疼痛；急性疼痛；灼傷疼痛；非典型面部疼痛；神經痛；背痛；複雜性區域性疼痛症候群I及II；關節炎性疼痛；運動損傷疼痛；與感染(例如HIV)相關之疼痛、化療後疼痛；中風後疼痛；術後疼痛；神經痛；與內臟疼痛相關之病狀，諸如大腸急躁症、偏頭痛及絞痛症；及

vii)與一般食慾激素系統功能障礙相關之其他疾病。

食慾激素受體拮抗劑被視為適用於治療多種病症，尤其睡眠病症、飲食障礙及與物質相關之病症。

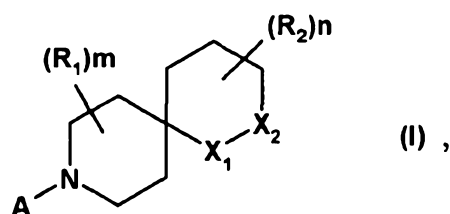
因此，需要提供新穎食慾激素受體拮抗劑作為良好候選

藥物。詳言之，較佳化合物應有效地結合至食慾激素受體（呈 OX1R 或 OX2R 亞型選擇性拮抗劑形式，或呈 OX1R/OX2R 雙重拮抗劑形式），同時顯示對其他受體幾乎不具有親和力。其應自胃腸道中被充分吸收，具有足夠的代謝穩定性，且具有有利的藥物動力學特性。當靶向中樞神經系統中之受體時，其應自由穿過血腦屏障，且當選擇性地靶向周邊神經系統中之受體時，其不應穿過血腦屏障。其應該為無毒的，且幾乎不顯示副作用。此外，理想候選藥物將能夠以穩定、不吸濕且易於調配之實際形式存在。

### 【發明內容】

本發明化合物為食慾激素受體拮抗劑，且因此可能適用於治療多種病症，尤其睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症及阿茲海默氏病 (Alzheimers disease)。

在第一態樣中，本發明係關於一種式 I 化合物



其中

A 為 8 至 10 員稠合雙環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_3$  取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

基可能不為鹵素；

各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素、氰基或 3 至 7 員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中各環系統可能又經  $R_4$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_4$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個  $R_4$  一起為側氧基；

或 A 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統經 A1 取代，且其中該環系統可能進一步經  $R_5$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_6$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_5$  或  $R_6$  獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵烷氧基；

m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

$n$  為 0、1、2、3、4、5 或 6；

各  $R_1$  或  $R_2$  獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵烷氧基；

$-X_1-$  為  $-C(O)-$  且  $-X_2-$  為  $-N(L-B)-$ ；

或  $-X_1-$  為  $-N(L-B)-$  且  $-X_2-$  為  $-C(O)-$ ；

$L$  為  $-C(R_7)_2-$ ；

各  $R_7$  獨立地為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)；

$B$  為 5 至 10 員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_8$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥基烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  胺基烷基、 $C_{1-4}$  烷基胺基- $C_{1-6}$  烷基、二( $C_{1-4}$  烷基)胺基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  鹵烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{2-6}$  鹵炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二( $C_{1-6}$  烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基或 3 至 7 員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可直接連接至環系統  $B$  或經由  $C_{1-4}$  伸烷基連接至環系統  $B$ ，且其中各環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中各環系統可能又經  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$

鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個 $R_8$ 與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經 $R_9$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各 $R_9$ 獨立地為鹵素或 $C_{1-6}$ 烷基，或同一環原子上之兩個 $R_9$ 一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

除非另外指出，否則本發明所用之表述具有以下含義。

「烷基」表示直鏈或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基、正戊基、正己基； $C_{1-6}$ 烷基較佳表示直鏈或分支鏈 $C_{1-4}$ 烷基，尤其較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

「伸烷基」係指具有1至20個碳原子且如上文所定義之二價烷基。其包含1至20個碳原子。除非另外規定，否則伸烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至7個碳原子、或1至4個碳原子之部分。伸烷基之代表性實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸正戊基、伸異戊基、伸新戊基、伸正己基、3-甲基伸己基、2,2-二甲基伸戊基、2,3-二甲基伸戊基、伸正庚基、伸正辛基、

伸正壬基、伸正癸基及其類似基團。

「烷氧基」、「鹵烷基」等之各烷基部分應與上文對「烷基」所提及之定義中的描述具有相同含義，尤其在線性度及較佳大小方面。

「烯基」係指包含一或多個不飽和碳-碳鍵的直鏈或分支鏈烴鏈，諸如乙烯基及丙烯基。烯基包括C<sub>2-6</sub>烯基及C<sub>2-4</sub>烯基(其分別具有2至6個或2至4個碳原子)，諸如乙烯基、烯丙基或異丙烯基。

「炔基」係指包含一或多個碳-碳參鍵的直鏈或分支鏈烴鏈。炔基包括C<sub>2-6</sub>炔基及C<sub>2-4</sub>炔基，其分別具有2至6個或2至4個碳原子。例如，炔基包括諸如乙炔基及丙炔基之基團。

「烷基胺基」係指具有通式結構-NH-烷基或-N(烷基)(烷基)之二級胺或三級胺，其中各烷基可能相同或不同。該等基團包括例如單(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基及二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基，其中各烷基可能相同或不同，且可能含有1至6個碳原子；以及單(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基及二(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基。

「C<sub>3-7</sub>環烷基」表示具有3至7個碳原子之飽和脂環族部分。此術語係指諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基之基團。

經取代「一次或一次以上」之取代基，例如關於A所定義，較佳經1至3個取代基取代。

鹵素一般為氟、氯、溴或碘；較佳為氟、氯或溴。鹵烷基較佳具有1至4個碳原子之鏈長度，且例如為氟甲基、二

氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、2,2,3,3-四氯丙基、2,2,3,3,3-五氯丙基或2,2,3,4,4,4-六氯丁基；較佳為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

在本發明內容中，A及A1作為「可能含有1至4個雜原子之5至6員單環芳族環系統」之定義涵蓋 $\text{C}_6$ 芳族烴基或5至6員雜環芳族環系統。

在本發明內容中，B作為「5至10員單環或稠合多環芳族環系統」之定義涵蓋 $\text{C}_6$ 或 $\text{C}_{10}$ 芳族烴基或5至10員雜環芳族環系統。「多環」較佳意謂雙環。

術語「稠合多環芳族環系統」係指由稠合在一起之多個(例如兩個)芳族環組成的芳族取代基。

在本發明內容中，A作為「8至10員稠合雙環芳族環系統」之定義涵蓋 $\text{C}_{10}$ 芳族烴基或8至10員雜環芳族環系統。

在本發明內容中， $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_8$ 作為「3至7員單環環系統」之定義涵蓋 $\text{C}_6$ 芳族烴基、5至6員雜環芳族環系統及3至7員單環脂族或雜環環系統。

在本發明內容中，兩個 $\text{R}_8$ 作為「稠合5至7員不飽和非芳族環系統」之定義涵蓋包含至少一個雙鍵的5至7員烴基及雜環基，其與其所稠合之芳族環系統共用該雙鍵。

$\text{C}_6$ 或 $\text{C}_{10}$ 芳族烴基通常為苯基或萘基，尤其為苯基。

較佳的是，而且視取代基定義而定，「5至10員雜環芳族

環系統」由5至10個環原子組成，其中1至3個環原子為雜原子。該等雜環芳族環系統可能呈現為單一芳族環系統或多個(例如兩個)稠合芳族環系統；較佳為單一環系統或苯并環化之環系統。

雜環環系統之實例為：咪唑并[2,1-b]噻唑、吡咯、吡咯啉、吡咯啶、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、三唑、三唑啉、三唑啶、四唑、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、呋咕(噁二唑)、二氧雜環戊烷、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、噁唑、噁唑啉、噁唑啶、異噁唑、異噁唑啉、異噁唑啶、噻唑、噻唑啉、噻唑啶、異噻唑、異噻唑啉、異噻唑啶、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑啶、吡啶、哌啶、噻嗪、吡嗪、哌嗪、三嗪、哌喃、四氫哌喃、硫哌喃、四氫硫哌喃、噁嗪、噻嗪、1,4-二氧雜環己烯、嗎啉、嘌呤、喋啶及相應苯并環化之雜環，例如吲哚、異吲哚、香豆素、異喹啉、喹啉、喹啶及其類似物。雜環之其他實例為：喹啶、吲哚、吡啶、1H-苯并[d]咪唑、喹啉、嘧啶、1,3,4-噁二唑、異噁唑、吡咯或苯并[d]異噁唑。

視取代基定義而定，式I化合物可以光學活性形式或以光學異構體混合物之形式存在，例如呈外消旋混合物或非對映異構混合物形式。特定而言，其他不對稱碳原子可能存在於式I化合物及其鹽中。本發明涵蓋所有光學異構體及其混合物，包括外消旋混合物。

如本文所使用，術語「異構體」係指具有相同分子式但



原子之排列及構型不同的不同化合物。亦如本文所使用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明之既定化合物可能存在的各種立體異構構型中之任一者，且包括幾何異構體。應瞭解，取代基可連接於碳原子之對掌性中心處。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋物。「對映異構體」為彼此呈不重疊的鏡像關係之一對立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。該術語在適當時用於指示外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不呈鏡像關係之立體異構體。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，可以R或S指定各對掌性碳處之立體化學。絕對構型未知的經解析之化合物可視其在鈉D線波長下使平面偏振光旋轉的方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文中所述之化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體，及可在絕對立體化學上定義為(R)或(S)的其他立體異構形式。本發明意欲包括所有該等可能之異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間物混合物。可使用對掌性合成子(chiral synthon)或對掌性試劑製備或使用習知技術解析光學活性(R)及(S)異構體。若化合物含有雙鍵，則取代基可能為E或Z構型。若化合物含有經二取代之環烷基，則該環烷基取代基可能具有順式或反式構型。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)均可以外消旋或對映異構增濃形式存在，例如有(R)-、(S)-

或(*R,S*)-構型。在某些實施例中，各不對稱原子在(*R*)構型或(*S*)構型中具有至少50%對映異構過量、至少60%對映異構過量、至少70%對映異構過量、至少80%對映異構過量、至少90%對映異構過量、至少95%對映異構過量、或至少99%對映異構過量。若有可能，則具有不飽和鍵之原子處的取代基可以順式(*Z*)或反式(*E*)形式存在。

因此，如本文所使用之本發明化合物可能呈可能的異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體之一或其混合物之形式，例如呈實質上純之幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物形式。

可基於各組分之物理化學差異，例如藉由層析法及/或分步結晶將任何所得的異構體混合物分離為純的或實質上純的幾何異構體或光學異構體、非對映異構體、外消旋物。

任何所得的最終產物或中間物之外消旋物均可藉由已知方法解析為光學對映體，例如藉由分離用光學活性酸或鹼所獲得之其非對映異構鹽且釋放光學活性酸性或鹼性化合物來達成。特定而言，鹼性部分因此可用於將本發明化合物解析為其光學對映體，例如藉由使與光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)所形成之鹽分步結晶來達成。亦可藉由對掌性層析法，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)解析外消旋產

物。

視取代基定義而定，式I化合物可以各種互變異構形式存在。本發明涵蓋式I化合物之所有互變異構形式。

式I化合物可以游離形式或鹽形式存在。在本說明書中，除非另外指出，否則諸如「式I化合物」之語言應理解為涵蓋呈任何形式之化合物，例如游離形式或酸加成鹽形式。亦包括不適用於醫藥用途但可例如用於分離或純化式I之游離化合物的鹽，諸如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅採用醫藥學上可接受之鹽或游離化合物(在適當時呈醫藥製劑形式)，且因此其為較佳。鹽較佳為藉由添加酸所形成的生理學上可接受之鹽。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及特性且通常在生物學或其他方面均無不良之處的鹽。本發明化合物可能能夠藉助於所存在之合適基團(諸如胺基)而形成酸性鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如有乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸

鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萆酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。可衍生出鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似物。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由母體化合物合成而得。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中，或在二者之混合物中進行。一般而言，在可行情況下，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質較佳。其他適合的鹽之清單可見於例如以下文獻中：「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之本發明化合物，亦即式(I)化合物，其中(1)一或多個原子經置換為具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數的原子，及/或(2)一或多個原子之同位素比率不同於天然存在之比率。

適合於包括在本發明化合物中之同位素的實例包含氫同位素，諸如 $^2\text{H}$ 及 $^3\text{H}$ ；碳同位素，諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ ；氯同位素，諸如 $^{36}\text{Cl}$ ；氟同位素，諸如 $^{18}\text{F}$ ；碘同位素，諸如 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ ；氮同位素，諸如 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{N}$ ；氧同位素，諸如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及 $^{18}\text{O}$ ；磷同位素，諸如 $^{32}\text{P}$ ；及硫同位素，諸如 $^{35}\text{S}$ 。

某些經同位素標記之式(I)化合物(例如，合併有放射性同位素之式(I)化合物)適用於藥物及/或基質組織分佈研究中。放射性同位素氚(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即 $^{14}\text{C}$ )由於易於併入及偵測手段簡單而特別適用於此目的。

經諸如氚(亦即， $^2\text{H}$ )之較重同位素取代可能因較大代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此可能在一些情況下較佳。

以正電子發射同位素(諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢驗基質受體佔據率。

經同位素標記之式(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例及製備中所述類似之方法，使用適當的經同位素標記之試劑代替上文所採用之未經標記之試劑來製備。

符合本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括結晶中之溶劑可能經同位素取代(例如 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -丙酮、 $\text{d}_6$ -DMSO)的溶劑合物。

本發明化合物，亦即含有能夠充當氫鍵之供體及/或受

體之基團的式(I)化合物，可能夠用適合的共晶形成劑來形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶形成程序由式(I)化合物來製備。該等程序包括研磨、加熱、共昇華、共熔融，或在溶液中在結晶條件下使式I化合物與共晶形成劑接觸並分離由此形成之共晶體。適合的共晶形成劑包括WO 2004/078163中所述之共晶形成劑。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

獲得呈游離形式、其鹽形式或其前藥衍生物形式之本發明化合物。

本發明亦提供本發明化合物之前藥，其可在活體內轉化為本發明化合物。前藥為活性或非活性化合物，該前藥在投與個體後可經由活體內生理作用(諸如水解、新陳代謝及其類似生理作用)而以化學方式改變成本發明化合物。與製造及使用前藥有關之適宜性及技術為熟習此項技術者所熟知。前藥在概念上可分成非排他性的兩類，即生物前驅物前藥及載劑前藥。參看 *The Practice of Medicinal Chemistry*，第31-32章(Wermuth編，Academic Press，San Diego，Calif.，2001)。一般而言，生物前驅物前藥為與相應活性藥物化合物相比不具活性或具有低活性之化合物，其含有一或多個保護基且可藉由新陳代謝或溶劑分解而轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。

載劑前藥為含有轉運部分之藥物化合物，其例如改良吸收及/或定位遞送至作用位點之模式。對於該種載劑前藥

理想的是，藥物部分與轉運部分之間的鍵為共價鍵，前藥不具活性或活性比藥物化合物低，且任何釋放之轉運部分可接受地無毒。對於意欲轉運部分增強吸收之前藥而言，轉運部分之釋放通常應為快速的。在其他情形下，需要利用提供緩慢釋放之部分，例如，某些聚合物或其他部分，諸如環糊精。載劑前藥可例如用於改良一或多種以下性質：增加之親脂性、增加之藥理學效應持續時間、增加之位點特異性、降低之毒性及不良反應，及/或藥物調配物之改良(例如穩定性、水溶性、抑制不合意之感官或生物化學特性)。例如，可藉由羥基與親脂性羧酸(例如具有至少一個親脂性部分之羧酸)之酯化反應來增加親脂性。

例示性前藥為例如醇類之O-醯基衍生物。較佳為可在生理條件下藉由溶劑分解轉化為母體羧酸的醫藥學上可接受之酯衍生物，例如低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苯甲酯、經單取代或二取代之低碳烷基酯(諸如 $\omega$ -(胺基、單或二低碳烷基胺基、羧基、低碳烷氧基羰基)-低碳烷基酯、 $\alpha$ -(低碳烷醯氧基、低碳烷氧基羰基或二低碳烷基胺基羰基)-低碳烷基酯，諸如特戊醯氧基甲酯)及其在此項技術中習用之類似物。此外，胺已經遮蔽而呈經芳基羰氧基甲基取代之衍生物形式，其在活體內由酯酶分解，從而釋放游離藥物及甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外，含有酸性NH基之藥物(諸如咪唑、醯亞胺、吲哚及其類似物)已經N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羥基已經遮蔽而呈

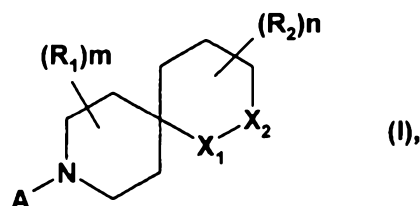
酯及醚形式。EP 039,051(Sloan及Little)揭示曼尼希(Mannich)鹼氧肟酸前藥、其製備及用途。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包括用於其結晶之其他溶劑。

下文界定較佳取代基、較佳數值範圍、或式I、式Ia、式Ib之化合物及相應中間化合物中所存在之基團的較佳範圍。取代基之定義適用於終產物以及相應中間物。取代基之定義可任意地加以組合，例如較佳取代基 $R_1$ 與特別較佳之取代基 $R_2$ 。

在特別較佳之實施例中，本發明係關於下文實例中所提及之一種或一種以上式I化合物，其呈游離形式或呈鹽形式。

在第二態樣中，本發明係關於一種式I化合物



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環系統，該單環系統



統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_4$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個 $R_4$ 一起為側氧基；

或A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取代，且其中該環系統可能進一步經 $R_5$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_6$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_5$ 或 $R_6$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

m為0、1、2、3、4、5或6；

n為0、1、2、3、4、5或6；

各 $R_1$ 或 $R_2$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

-X<sub>1</sub>- 為 -C(O)- 且 -X<sub>2</sub>- 為 -N(L-B)- ；

或 -X<sub>1</sub>- 為 -N(L-B)- 且 -X<sub>2</sub>- 為 -C(O)- ；

L 為 -C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>- ；

各 R<sub>7</sub> 獨立地為 氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基或 C<sub>3-7</sub> 環烷基(C<sub>1-4</sub> 烷基)；

B 為 5 至 10 員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經 R<sub>8</sub> 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 R<sub>8</sub> 獨立地為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、鹵素、氰基或 3 至 7 員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中各環系統可能又經 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個 R<sub>8</sub> 與該等環原子一起形成稠合 5 至 7 員不飽和非芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能又經 R<sub>9</sub> 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各 R<sub>9</sub> 獨立地為鹵素或 C<sub>1-6</sub> 烷基，或同

一環原子上之兩個R<sub>9</sub>一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

在一類本發明化合物中，A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。在該類別之一個實施例中，各R<sub>3</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素。在該類別之一個實施例中，A未經取代。

在該類別之一個實施例中，A為喹啉基，其可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上。在該類別之一個實施例中，A為喹啉-2-基，其可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上。

在一類本發明化合物中，A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取代，且其中該環系統可能進一步經R<sub>5</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，m為0、1、2或3。在該類別之一個實施例中，m為0或1，例如m為0。

在一類本發明化合物中，n為0、1、2或3。在該類別之一個實施例中，n為0或1，例如n為0。

在一類本發明化合物中，各R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>獨立地為鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>鹵烷基。

在一類本發明化合物中， $-X_1-$ 為 $-C(O)-$ 且 $-X_2-$ 為 $-N(L-B)-$ 。

在一類本發明化合物中， $-X_1-$ 為 $-N(L-B)-$ 且 $-X_2-$ 為 $-C(O)-$ 。

在一類本發明化合物中，各 $R_7$ 獨立地為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 鹵烷基。在該類別之一個實施例中，各 $R_7$ 為氫。

在一類本發明化合物中，B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B為9員稠合雙環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B為9員稠合雙環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 羥基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 胺基烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基- $C_{1-6}$ 烷基、二( $C_{1-4}$ 烷基)胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 鹵烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 鹵炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、二( $C_{1-6}$ 烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基、或3至7員單環系統，該單環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜

原子。

在一類本發明化合物中，B為9員稠合雙環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，B為吡啶基，其可能經 $R_{8a}$ 取代一次或一次以上，其中吡啶基之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_{8a}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，B為吡啶-3-基，其可能經 $R_{8a}$ 取代一次或一次以上，其中吡啶-3-基之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_{8a}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，B為吡啶-4-基，其可能經 $R_{8a}$ 取代一次或一次以上，其中吡啶-4-基之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_{8a}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，B為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B為6員單環芳族環系統，其可

能含有1至2個氮原子，其中該環系統經 $R_{8b}$ 取代一次，且其中該環系統可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，其中該環系統經 $R_{8b}$ 取代一次，且其中該環系統可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，其中該環系統經 $R_{8b}$ 取代一次，且其中該環系統可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一

次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為苯基，其經 $R_{8b}$ 取代一次，且其可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為苯基，其在相對於基團L之鄰位上經 $R_{8b}$ 取代，且其中該苯基可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為苯基，其在相對於基團L

之鄰位上經  $R_{8b}$  取代；且  $R_{8b}$  為 5 員單環芳族環系統，其含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B 為苯基，其在相對於基團 L 之間位上經  $R_{8b}$  取代，且其中該苯基可能進一步經  $R_{8c}$  取代一次或一次以上；

$R_{8b}$  為 5 員單環芳族環系統，其含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各  $R_{8c}$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B 為苯基，其在相對於基團 L 之間位上經  $R_{8b}$  取代；且  $R_{8b}$  為 5 員單環芳族環系統，其含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B 為 6 員單環芳族環系統，其含有 1 至 2 個氮原子，其中該環系統經  $R_{8b}$  取代一次； $R_{8b}$  為 5 員單環芳族環系統，其含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原



子，且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統經R<sub>8b</sub>取代一次，且其中該環系統可能進一步經R<sub>8c</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

R<sub>8b</sub>為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統經R<sub>8b</sub>取代一次，且其中該環系統可能進一步經R<sub>8c</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

R<sub>8b</sub>為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，

且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統經R<sub>8b</sub>取代一次，且其中該環系統可能進一步經R<sub>8c</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

R<sub>8b</sub>為苯基，其可能經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統經苯基取代一次，其可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上。

在一類本發明化合物中，B為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個

選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個R<sub>8</sub>與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經R<sub>9</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各R<sub>9</sub>獨立地為鹵素或C<sub>1-6</sub>烷基，或同一環原子上之兩個R<sub>9</sub>一起為側氧基。

在一類本發明化合物中，B為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基。

在一類本發明化合物中，B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基。

在一類本發明化合物中，B為6員單環芳族環系統，其含有1或2個氮原子，其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次

以上；各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基。

在一類本發明化合物中，B為苯基，其可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上；各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基。

在一類本發明化合物中，各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、鹵素或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>胺基烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>鹵烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>鹵炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可直接連接至環系統B或經由C<sub>1-4</sub>伸烷基連接至環系統B，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰

基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

在一類本發明化合物中，

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基或喹啉-2-基)，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>3</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素；

m及n均為0；

-X<sub>1</sub>-為-C(O)-且-X<sub>2</sub>-為-N(L-B)-；

L為-CH<sub>2</sub>-；

B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基或喹啉-2-基)，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素；

$m$  及  $n$  均為 0；

$-X_1-$  為  $-C(O)-$ ，且  $-X_2-$  為  $-N(L-B)-$ ；

$L$  為  $-CH_2-$ ；

$B$  為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各  $R_8$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，

$A$  為 8 至 10 員稠合雙環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子(例如喹啉基或喹啉-2-基)，且其中該環系統可能經  $R_3$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素；

$m$  及  $n$  均為 0；

$-X_1-$  為  $-C(O)-$ ，且  $-X_2-$  為  $-N(L-B)-$ ；

$L$  為  $-CH_2-$ ；

$B$  為 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 2 個氮原子，其中該環系統經  $R_{8b}$  取代一次，且其中該環系統可能進一步經  $R_{8c}$  取代一次或一次以上；

$R_{8b}$  為 5 員單環芳族環系統，其含有 1 至 4 個選自氮、氧及

硫之雜原子，且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基或喹啉-2-基)，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>3</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素；

m及n均為0；

-X<sub>1</sub>-為-C(O)-，且-X<sub>2</sub>-為-N(L-B)-；

L為-CH<sub>2</sub>-；

B為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統經R<sub>8b</sub>取代一次，且其中該環系統可能進一步經R<sub>8c</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

R<sub>8b</sub>為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>

鹵烷氧基、鹵素或氰基。

在一類本發明化合物中，

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基或喹啉基-2-基)，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>3</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素；

m及n均為0；

-X<sub>1</sub>-為-N(L-B)-且-X<sub>2</sub>-為-C(O)-；

L為-CH<sub>2</sub>-；

B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如吲哚基、吲哚-2-基、吲哚-3-基或吲哚-4-基)，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基或喹啉基-2-基)，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；



各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素；

$m$  及  $n$  均為 0；

$-X_1-$  為  $-N(L-B)-$  且  $-X_2-$  為  $-C(O)-$ ；

$L$  為  $-\text{CH}_2-$ ；

$B$  為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各  $R_8$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，

$A$  為 9 或 10 員稠合雙環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子(例如喹啉基、喹啉基-2-基、苯并[d]噁唑基或苯并[d]噁唑-2-基)，且其中該環系統可能經  $R_3$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或鹵素；

$m$  及  $n$  均為 0；

$-X_1-$  為  $-N(L-B)-$ ，且  $-X_2-$  為  $-C(O)-$ ；

$L$  為  $-\text{CH}_2-$ ；

$B$  為 8 至 10 員稠合雙環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$

取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一類本發明化合物中，

A為9或10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子(例如喹啉基、喹啉基-2-基、苯并[d]噁唑基或苯并[d]噁唑-2-基)，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素；

m及n均為0；

- $X_1$ -為-N(L-B)-且- $X_2$ -為-C(O)-；

L為- $CH_2$ -；

B為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

在一個實施例中，本發明提供選自以下之化合物：

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十

一 烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺

旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-(喹  
啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二

氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺

旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺

旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]

十一烷-1-酮；

2-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(1-(1H-吡咯-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺



旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-2H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-

二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-氯-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮；

2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-

基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)2-氟基吡啶；

2-(4-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二

氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-甲基-2-苯基噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈

2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((4-甲基-3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；



2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

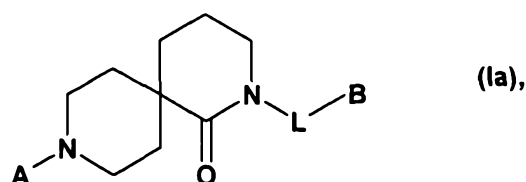
2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；及

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。

本發明較佳係關於一種式(I)化合物，其為2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮，其呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽的形式。

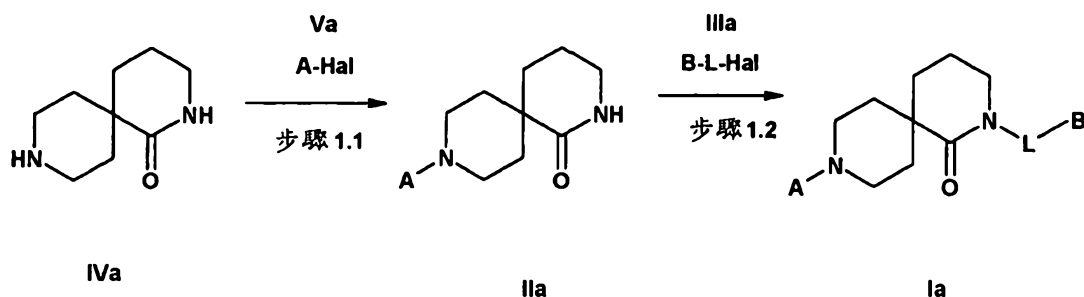
在另一態樣中，本發明亦提供一種製造式I化合物之方法。

一種式Ia之化合物



其中A、L及B如式I下所定義，其可根據以下如流程1中所示之方法獲得：

流程1：

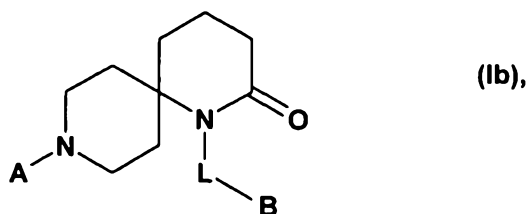


在下文更詳細地描述過程步驟：

**步驟 1.1：**可藉由在諸如  $\text{K}_2\text{CO}_3$  之鹼存在下且在諸如二甲基甲醯胺之適合溶劑存在下，使式 IVa 化合物(即 2,9-二氮雜-螺旋[5.5]十一烷-1-酮)與式 Va 化合物(其中 A 如式 I 下所定義，且 Hal 為鹵素原子，諸如氯或溴)反應來獲得式 IIa 之化合物，其中 A 如式 I 下所定義。

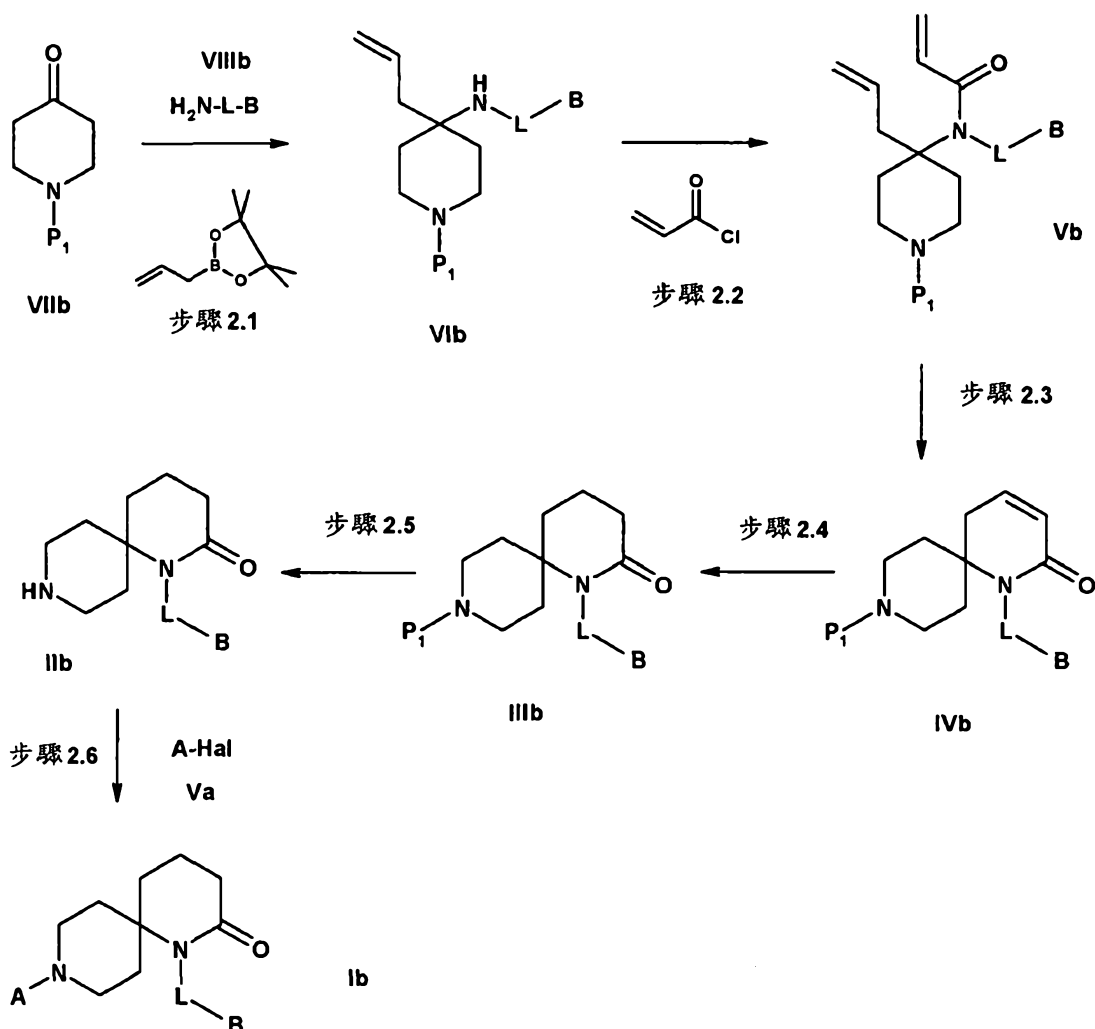
**步驟 1.2：**可藉由在諸如 NaH 之強鹼存在下且在諸如四氫呋喃之適合溶劑存在下，使式 IIa 化合物與式 IIIa 化合物(其中 B 及 L 如式 I 下所定義且 Hal 為鹵素原子，諸如氯或溴)反應來獲得式 Ia 之化合物，其中 A、L 及 B 如式 I 下所定義。

一種式 Ib 之化合物



其中 A、L 及 B 如式 I 下所定義，其可根據以下如流程 2 中所示之方法獲得：

**流程 2：**



在下文更詳細地描述過程步驟：

**步驟 2.1：**可藉由在諸如 4 Å(4埃)分子篩之水結合劑存在下且在諸如甲苯之適合溶劑存在下，使式 VIIb 化合物(其中  $P_1$  為如式 VIb 下所定義之保護基)與式 VIIIb 化合物(其中 L 及 B 如式 I 下所定義)，且與烯丙基酮酸頻哪醇酯(如流程 2 中所示)反應來獲得式 VIb 化合物，其中 L 及 B 如式 I 下所定義且  $P_1$  為保護基，諸如第三丁基-氧基-羰基。

**步驟 2.2：**可藉由在諸如許尼希氏鹼(Huenig's base)(DIPEA)之鹼存在下且在諸如二氯甲烷之適合溶劑存在下使式 VIb 化合物與丙烯醯氯(如流程 2 中所示)反應來獲得式 Vb 化合物，其中 L 及 B 如式 I 下所定義且  $P_1$  為如式 VIb 下所定

義之保護基。

步驟2.3：可藉由使用適合的催化劑(諸如 Grubbs 第二代催化劑)，在諸如二氯甲烷之適合溶劑存在下，在惰性氣體氛圍下(例如在氬氣氛圍下)經由閉環複分解使式 Vb 化合物轉化來獲得式 IVb 化合物，其中 L 及 B 如式 I 下所定義且  $P_1$  為如式 VIb 下所定義之保護基。

步驟2.4：可藉由使用適合的氫化劑(諸如氬氣及 Pd/C 催化劑)，在諸如甲醇之適合溶劑存在下氫化式 IVb 化合物來獲得式 IIIb 化合物，其中 L 及 B 如式 I 下所定義且  $P_1$  為如式 VIb 下所定義之保護基。

步驟2.5：可藉由在諸如二氯甲烷之適合溶劑存在下用諸如三氟乙酸之強酸去除式化 IIIb 化合物之保護基來獲得式 IIb 化合物，其中 L 及 B 如式 I 下所定義。

步驟2.6：可藉由在諸如  $K_2CO_3$  之鹼存在下且在諸如二甲基甲醯胺之適合溶劑存在下使式 IIb 化合物與式 Va 化合物(該化合物如上文之流程 1 下所述)反應來獲得式 Ib 化合物，其中 A、L 及 B 如式 I 下所定義。

可由如根據流程 1 或流程 2 所述而製備之式 Ia 或 Ib 化合物，藉由所得化合物之還原、氧化及/或其他官能化及/或藉由裂解視情況存在之任何保護基，並且回收如此獲得之式 I 化合物來獲得其他式 I 化合物。

可根據習知方法實現該等反應，例如如實例中所述。

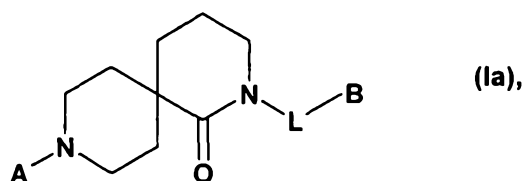
反應混合物之處理及因而獲得之化合物之純化可根據已知程序進行。

可以已知方式由游離鹼製得酸加成鹽，且反之亦然。

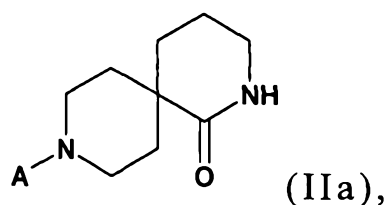
亦可藉由其他習知方法製備式I化合物，例如如實例中所述，該等方法為本發明之其他態樣。

式IIIa、IVa、Va、VIIb及VIIIb之起始物質為已知的，或可根據習知程序以已知化合物為起始物來製備，例如如實例中所述。在一些情形下，流程1或流程2之中間物可為已知的。在該種情形下，該中間物可用作流程1或流程2之方法的替代性起始點。

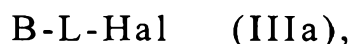
在另一態樣中，本發明亦提供一種製造式Ia化合物之方法：



其中A、B及L如式I下所定義，該方法包含在強鹼存在下且在適合溶劑存在下使式IIa化合物

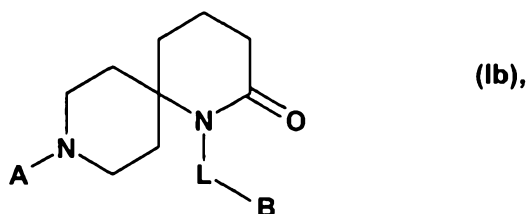


(其中A如式I下所定義)與式IIIa化合物

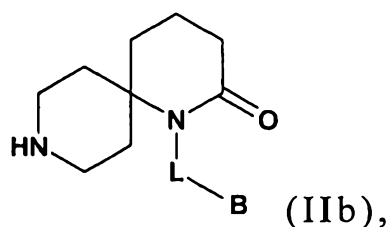


(其中B及L如式I下所定義，且Hal為氯或溴)反應。

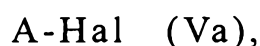
在另一態樣中，本發明亦提供一種製造式Ib化合物之方法：



其中 A、B 及 L 如式 I 下所定義，該方法包含在鹼存在下且在適合溶劑存在下使式 IIb 化合物



(其中 B 及 L 如式 I 下所定義)與式 Va 化合物



(其中 A 如式 I 下所定義，且 Hal 為氯或溴)反應。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可針對特定投藥途徑(諸如經口投藥、非經腸投藥及經直腸投藥等)來加以調配。此外，本發明之醫藥組合物可調製成固體形式，包括膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、散劑或栓劑，或呈液體形式，包括溶液、懸浮液或乳液。該等醫藥組合物可經歷習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知情性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等)。

該等醫藥組合物通常為包含活性成分與以下各物之錠劑及明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨

糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言，亦包含：

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；需要時包含：

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或

e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法經薄膜包覆或經腸衣包覆。

適於經口投藥之組合物包括有效量之呈以下形式之本發明化合物：錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或為糖漿或酏劑。根據醫藥組合物製造技術中已知之任何方法來製備意欲經口使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群的助劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上美觀及可口之製劑。錠劑含有活性成分與無毒的醫藥學上可接受之賦形劑(其適合於製造錠劑)混合。舉例而言，此等賦形劑為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑未經包覆，或藉由已知技術加以包覆，以延遲在胃腸道中的崩解及吸

收，且藉此在較長時段內提供持續作用。舉例而言，可採用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。適於經口使用之調配物可呈硬明膠膠囊形式，其中由活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合，或呈軟明膠膠囊形式，其中由活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

某些可注射組合物為等張水溶液或懸浮液，且適宜自脂肪乳液或懸浮液製備栓劑。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。分別根據習知混合、造粒或包覆方法製備該等組合物，且其含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

適於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物與載劑。載劑包括用於有助於通過宿主皮膚之可吸收的藥理學上可接受之溶劑。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物視情況加上載劑之儲集器、視情況採用之用於以受控及預定速率在延長時段內遞送化合物至宿主皮膚之速率控制障壁，及用於使裝置緊固至皮膚之構件。

適於局部施用(例如施用於皮膚及眼睛)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳膏、凝膠或可噴霧調配物，例如以便藉由氣霧劑或其類似形式遞送。該等局部遞送系統將尤其適用於經真皮施用，例如用於治療皮膚癌，例如以防



曬霜、洗劑、噴霧及其類似形式用於預防性用途。因而，其尤其適合局部使用，包括此項技術中所熟知之化妝品、調配物。其可能含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所使用，局部施用可能亦有關於吸入或經鼻內施用。其宜以乾粉末(單獨、呈混合物，例如與乳糖之乾摻合物，或混合組分粒子，例如與磷脂混合)之形式自乾粉末吸入器遞送，或以氣溶膠噴霧呈現形式自加壓容器、泵、噴射器、霧化器或噴霧器，加上使用或不使用適合的推進劑來遞送。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此係由於水會促使某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備。可製備無水醫藥組合物，且以維持其無水性質之方式加以儲存。因此，無水組合物較佳使用已知用於防止暴露於水之材料來封裝，以使得其可包括在適合的配方套組中。適合封裝之實例包括但不限於密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、薄膜封裝及條狀封裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種能使作為活性成分之本發明化合物之分解速率降低的助劑。本文中稱為「穩定劑」之該等助劑包括但不限於諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑，或鹽緩衝劑等。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括如一般熟習此項技術者將會已知之任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、該等類似物質及其組合(參看例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 頁, 其係以引用的方式併入本文中)。除了任何習知載劑與活性成分不相容之情況以外, 涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽之形式的式 I 化合物展現有價值之藥理學特性, 例如食慾激素受體調節特性, 例如如以下章節中所提供之活體外及活體內測試中所指示, 且因此適用於治療。

較佳式 I 化合物顯示在 10  $\mu$ M 測試化合物下在表現 hOx1R 或 hOx2R 中之至少一者的重組細胞中對鈣積聚之抑制率達至少 10%。在本發明之一個實施例中, 不包括如表 2 中所示為顯示在 10  $\mu$ M 測試化合物下在表現 hOx1R 或 hOx2R 中之至少一者的重組細胞中對鈣積聚之抑制率低於 10% 的式 I 化合物。

其他較佳式 (I) 化合物顯示, 在表現 hOx1R 或 hOx2R 中之至少一者之重組細胞中對於該鈣積聚之  $K_i$  值為至少 1  $\mu$ M。

其他較佳式 (I) 化合物顯示, 在表現 hOx1R 或 hOx2R 中之至少一者之重組細胞中對於該鈣積聚之  $K_i$  值為至少 500

nM。

其他較佳式(I)化合物顯示，在表現hOx1R或hOx2R中之至少一者之重組細胞中對於該鈣積聚之Ki值為至少100 nM。

其他較佳式(I)化合物顯示，在表現hOx1R或hOx2R中之至少一者之重組細胞中對於該鈣積聚之Ki值為至少50 nM。

在一個實施例中，本發明提供一種抑制個體之食慾激素受體活性的方法，其中該方法包含投與該個體治療有效量之本發明化合物。

在一個實施例中，本發明係關於本發明化合物之用途，其係用於治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病。

在另一實施例中，本發明係關於本發明化合物之用途，其係用於治療個體之以食慾激素受體之異常活性為特徵的病症或疾病。

本發明化合物可能適用於治療選自以下之適應症：

i)睡眠病症；

ii)飲食障礙；

iii)與物質相關之病症；

iv)阿茲海默氏病；

v)精神性、神經性及神經退化性病症，例如抑鬱症；焦慮症；成癮性；強迫症；情感性神經症；抑鬱性神經症；焦慮性神經症；輕鬱症；情感障礙；性功能障礙；性心理性功能障礙；性障礙；精神分裂症；躁鬱症；譫妄；癡呆

症；嚴重智力遲鈍及運動障礙，諸如亨廷頓氏病及妥瑞氏症候群；帕金森氏病；缺血性或出血性中風；偏頭痛；及神經退化性病徵，包括疾病分類學實體，諸如抑制解除-癡呆症-帕金森病-肌萎縮綜合症；蒼白球-腦橋-黑質變性；癲癇症；癲癇發作病症；

vi) 心血管疾病、糖尿病；哮喘；庫欣氏症候群/庫欣氏病；嗜鹼性腺瘤；泌乳素瘤；高泌乳素血症；垂體機能減退；腦下垂體腫瘤/腺瘤；下視丘疾病；費羅利克氏症候群；腦下垂體疾病、下視丘性腺機能減退；卡爾門氏症候群(嗅覺缺失、嗅覺減退)；功能性或精神性停經；垂體機能減退；下視丘甲狀腺功能低下；下視丘-腎上腺功能障礙；特發性高泌乳素血症；生長激素缺乏性下視丘病症；特發性生長不足；侏儒症；巨人症；肢端肥大症；心臟及肺臟疾病、急性及充血性心臟衰竭；低血壓；高血壓；尿瀦留；骨質疏鬆症；心絞痛；心肌梗塞；蛛網膜下出血；潰瘍；過敏症；良性前列腺肥大；慢性腎衰竭；腎病；葡萄糖耐受性異常；嘔吐及噁心；發炎性腸病；胃運動障礙；胃潰瘍；膀胱尿失禁，例如急迫性失禁；痛覺過敏；疼痛；對疼痛之敏感性增強或放大，諸如痛覺過敏、灼痛及異常疼痛；急性疼痛；灼傷疼痛；非典型面部疼痛；神經痛；背痛；複雜性區域性疼痛症候群I及II；關節炎性疼痛；運動損傷疼痛；與感染(例如HIV)相關之疼痛、化療後疼痛；中風後疼痛；術後疼痛；神經痛；與內臟疼痛相關之病狀，諸如大腸急躁症、偏頭痛及絞痛症；及

vii)與全身食慾激素系統功能障礙相關之其他疾病。

本發明化合物尤其可適用於治療選自以下之適應症：睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症及阿茲海默氏病。

「飲食障礙」可定義為包含：代謝性功能障礙；食慾控制失調；強迫性肥胖症；吐瀉性貪食症或神經性厭食症。此病理性改變之食物攝取可能係由以下引起：食慾受干擾(被食物吸引或厭惡食物)；能量平衡改變(攝取相對於消耗)；對食物品質之感覺受干擾(高脂肪或碳水化合物，高可口性)；食物可利用性受干擾(不受限制的膳食或禁斷)；或水平衡受破壞。

「睡眠病症」包括失眠症、發作性睡眠病及其他過度睡眠病症、與睡眠相關之肌張力不全；腿不寧症候群；睡眠呼吸暫停；時差症候群；輪班制工作症候群；睡眠期延遲或提前症候群。失眠症被定義為包含與年齡增加相關之睡眠病症；間歇性治療慢性失眠症；情形性短暫失眠症(新環境、噪音)；或由壓力、悲痛、疼痛或疾病所致之短期失眠症。

「與物質相關之病症」包括物質濫用、物質依賴性及物質戒斷病症，例如菸鹼戒斷或麻醉劑戒斷。

因而，作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽之形式的式(I)化合物之用途，其係用作藥物。

作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽之形式的式(I)化合物之用途，其係用於治療。

在另一實施例中，該治療係選自可藉由調節、較佳為拮抗食慾激素受體而得到改善的疾病。在另一實施例中，該疾病係選自上文提及之清單，適當地為睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症或阿茲海默氏病。

在另一實施例中，本發明提供一種治療可藉由調節、較佳為拮抗食慾激素受體而得到改善之疾病的方法，該方法包含投與治療上可接受之量的呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。在另一實施例中，該疾病係選自上文提及之清單，適當地為睡眠病症、飲食障礙或阿茲海默氏病。

術語「治療有效量」之本發明化合物係指本發明化合物之量將引起個體之生物或醫學反應(例如酶或蛋白質活性降低或受抑制)，或改善症狀、緩解病狀、延緩或延遲疾病進展，或預防疾病等。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量在投與個體時可有效達成以下項：(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善(i)受食慾激素受體介導、或(ii)與食慾激素受體活性相關、或(iii)以食慾激素受體之異常活性為特徵的病狀或病症或疾病；或(2)降低或抑制食慾激素受體之活性；或(3)降低或抑制食慾激素受體之表現。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量在投與細胞或組織或非細胞生物物質或培養基時可有效於至少部分地降低或抑制食慾激素受體之活性；或至少部分地降低或抑制食慾激素受體之表現。

如本文所使用，術語「個體」係指動物。該動物較佳為哺乳動物。個體亦係指例如靈長類動物(例如人類)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、家兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似動物。在一個較佳實施例中，個體為人類。

如本文所使用，術語「抑制」係指既定病狀、症狀或病症或疾病之減輕或抑制，或生物活性或過程之基線活性之顯著降低。

如本文所使用，術語「治療」任何疾病或病症在一個實施例中，係指改善疾病或病症(亦即減緩或阻止或減輕疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一項身體參數，包括患者可能無法辨別之身體參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體上(例如穩定可辨別症狀)、生理上(例如穩定身體參數)或兩方面調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

對於約50-70 kg之個體，本發明之醫藥組合物或組合可呈具有約1-1000 mg、或約1-500 mg、或約1-250 mg、或約1-150 mg、或約0.5-100 mg、或約1-50 mg活性成分之單位劑量。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量視個體之種類、體重、年齡及個別狀況、所治療之病症或疾病或其嚴重程度而定。具有一般技能之醫師、臨床醫師或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所必需之各活性成分的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或分

離之器官、組織及其標本在活體外及活體內測試中證明上述劑量特性。本發明化合物可以溶液(例如較佳為水溶液)形式活體外施用，及例如以懸浮液或水溶液形式經腸、非經腸、有利地經靜脈內在活體內施用。活體外劑量可介於約 $10^{-3}$ 莫耳與 $10^{-9}$ 莫耳濃度之間。視投藥途徑而定，活體內治療有效量可介於約0.1-500 mg/kg範圍內，較佳為約1-100 mg/kg。

可藉由本文所述之活體外及活體內方法評定本發明化合物之活性。

可與至少一種其他治療劑同時，或在其前後投與本發明化合物。因而，本發明涵蓋包含治療有效量之本發明化合物及一或多種治療活性劑的組合。本發明化合物可藉由相同或不同投藥途徑分別投藥，或於同一醫藥組合物中一起投藥。

下列實例說明本發明，但不對其施加限制。

縮寫：

AcOH	乙酸
Boc	第三丁氧基羰基
d	天數
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
1,2-DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIC	二環己基碳化二亞胺
DIPEA	N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(二異丙基乙胺)



DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
ESIMS	電噴霧電離質譜
EtOAc	乙酸乙酯
Et <sub>2</sub> O	乙醚
h	小時
Hex	己烷
HOBt	三水合1-羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
LCMS	液相層析質譜
LDA	二異丙胺基鋰
min	分鐘
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮(1-甲基-2-吡咯啉酮)
NMR	核磁共振光譜
quant.	定量
R <sub>t</sub>	滯留時間
rt	室溫
TBAI	碘化四丁基銨
TBME	第三丁基甲基醚
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析

Ts                      甲苯磺醯基

UPLC                    超高效液相層析

**HPLC條件(實例1至38)：**

**方法 A( $R_{tA}$ =滯留時間 A)**

Agilent 1100 &1200系列；管柱-Zorbax XDB-C18 5  $\mu$ ，  
150×4.6 mm；梯度：A-0.01%TFA於水中/B-乙腈：甲醇  
(1:1)；0-1 min 70A-30B；1-6 min 30A-100B；6-10 min  
0A-30B；10-12 min 70A-30B；柱溫40℃。

**方法 B( $R_{tB}$ =滯留時間 B)**

Agilent 1100 &1200系列；管柱-Zorbax XDB-C18 5  $\mu$ ，  
150×4.6 mm；梯度：A-0.01%TFA於水中/B-乙腈：甲醇  
(1:1)；0-1 min 95A-05B；1-6 min 95A-100B；6-10 min  
0A-05B；10-12 min 95A-05B；流量1.0 ml/min；柱溫  
40℃。

**方法 C( $R_{tC}$ =滯留時間 C)**

Agilent 1100 &1200系列；管柱-Zorbax XDB-C18 5  $\mu$ ，  
150×4.6 mm；梯度：A-5 mM乙酸銨於水中/B-乙腈；0-1  
min 70A-30B；1-6 min 30A-100B；6-10 min 0A-30B；10-  
12 min 70A-30B；流量1.0 ml/min；柱溫40℃。

**方法 D( $R_{tD}$ =滯留時間 D)**

Agilent 1100 &1200系列；管柱-Zorbax XDB-C18 5  $\mu$ ，  
150×4.6 mm；梯度：A-5 mM乙酸銨於水中/B-乙腈；0-1  
min 95A-05B；1-6 min 95A-100B；6-10 min 0A-05B；10-  
12 min 95A-05B；流量1.0 ml/min；柱溫40℃。

**方法 E( $R_{tE}$ =滯留時間 E)**

Agilent 1100系列；管柱-Chiralpak AD-H 5  $\mu$ ，250×4.6 mm；等位溶劑：A-正己烷/B-乙醇，80:20；流量0.8 ml/min；柱溫40℃。

LCMS條件(%=體積百分比)(實例1至38)：

**方法 A( $R_{tA}$ =滯留時間 A)**

Agilent 1100系列；LC-MSD；管柱Mercury MS Synergi 2  $\mu$ ，20×4.0 mm；A-0.1%甲酸於水中/B-乙腈；0-0.5 min 70A-30B；1.5-2.4 min 5A-95B；2.5-3.0 min 70A-30B；流量2.0 ml/min；柱溫30℃。

**方法 B( $R_{tB}$ =滯留時間 B)**

Agilent 1100系列；LC-MSD；管柱Mercury MS Synergi 2  $\mu$ ，20×4.0 mm；A-0.1%甲酸於水中/B-乙腈；0-0.5 min 30A-70B；1.5-2.4 min 100A-0B；2.5-3.0 min 30A-70B；流量2.0 ml/min；柱溫30℃。

**方法 C( $R_{tC}$ =滯留時間 C)**

Agilent 1100系列；LC-MSD；管柱Mercury MS Synergi 2  $\mu$ ，20×4.0 mm；A-0.1%甲酸於水中/B-乙腈；0-0.5 min 30A-70B；1.5-2.4 min 10A-90B；2.5-3.0 min 30A-70B；流量2.0 ml/min；柱溫30℃。

**方法 D( $R_{tD}$ =滯留時間 D)**

Agilent 1100系列；LC-MS；管柱Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$ ，30×3.0 mm；A-0.05%三氟乙酸於水中/B-0.05%三氟乙酸於乙腈中；3.25 min，30A-100B；0.75 min，100B；0.25

min, 100A-30B; 流量 0.7 ml/min; 柱溫 35°C.

#### 方法 E( $R_{tE}$ =滯留時間 E)

Acquity UPLC/MS Waters, 管柱 Acquity 1.8  $\mu$ , 2.1×50 mm; A-0.05% 甲酸於水中/B-乙腈; 1.2 min, 98A-2B; 0.95 min, 98B; 0.04 min, 98A-2B; 流量 0.4 ml/min; 柱溫 50°C。

#### 方法 F( $R_{tF}$ =滯留時間 F)

Agilent 1200 HPLC, 裝備有 6110 MSD(UV 215 nm, 正模式, 具有 ESI 離子源); 管柱 Agilent TC C18, 5  $\mu$ m, 2.1×50 mm; A: 0.1% TFA/水, B: 0.05% TFA/乙腈; 0.0 min 90A-10B, 3.4 min 0A-100B, 3.9 min 0A-100B, 3.91 min 90A-10B, 4.5 min 90A-10B; 流量 0.8 ml/min; 柱溫 50°C。

LCMS 條件(=%=體積百分比)(實例 39 至 176):

#### 方法 A( $R_{tA}$ =滯留時間 A)

Acquity UPLC/MS Waters, 管柱 Waters Acquity HSS T3 1.8  $\mu$ m, 2.1×50 mm; A: 水+0.05% 甲酸+0.05% 乙酸銨/B: 乙腈+0.04% 甲酸; 1.4 min, 98% A 至 98% B; 0.75 min, 98% B; 0.05 min, 98% A; 流量 1.2 ml/min; 柱溫 50°C。

#### 方法 B( $R_{tB}$ =滯留時間 B)

HP-1100 LC/MS Agilent technology, 管柱 Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m, 3×30 mm; A: 水+0.05% 三氟乙酸/B: 乙腈+0.05% 三氟乙酸; 3.25 min, 30% A 至 100% B; 0.75 min,

100% B ; 0.02 min , 30% A ; 流量 0.7 ml/min ; 柱溫 35℃ 。

#### 方法 C( $Rt_C$ =滯留時間 C)

Agilent 1100 系列 ; LC-MS ; 管柱 Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m , 3.0×30 mm ; A : 水+0.05%三氟乙酸/B : 乙腈+0.05%三氟乙酸 ; 3.25 min , 90% A至100% B ; 0.75 min , 100% B ; 0.25 min , 90% A ; 流量 0.7 ml/min ; 柱溫 35℃ 。

#### 方法 D( $Rt_D$ =滯留時間 D)

Agilent 1100 系列 ; LC-MS ; 管柱 Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m , 3.0×30 mm ; A : 水+0.05%三氟乙酸/B : 乙腈+0.05%三氟乙酸 ; 3.25 min , 70% A至100% B ; 0.75 min , 100% B ; 0.25 min , 70% A ; 流量 0.7 ml/min ; 柱溫 35℃ 。

#### 方法 E( $Rt_E$ =滯留時間 E)

Agilent 1100 系列 ; Agilent MSD vs1 單一四極質譜儀 ; 管柱 Mercury MS Synergi 2  $\mu$  , 20×4.0 mm ; A : 水+0.1%甲酸/B-乙腈 ; 0-0.5 min 70A-30B ; 1.5-2.4 min 5A-95B ; 2.5-3.0 min 70A-30B ; 流量 2.0 ml/min ; 柱溫 30℃ 。

#### 方法 F( $Rt_F$ =滯留時間 F)

Agilent 1100 系列 ; Applied Biosystem MDS SCIEX API 2000 三重四極質譜儀 ; 管柱 Mercury MS Synergi 2  $\mu$  , 20×4.0 mm ; A : 水+0.1%甲酸/B-乙腈 ; 0-0.5 min 70A-30B ; 1.5-2.4 min 5A-95B ; 2.5-3.0 min 70A-30B ; 流量 2.0 ml/min ; 柱溫 30℃ 。

#### 方法 G( $Rt_G$ =滯留時間 G)

Agilent 1100 系列 ; LC-MS ; 管柱 Ascentis Express

FusedCore 2.1×30 mm 2.7 μm C18 ; A : 水+0.05%三氟乙酸/B : 乙腈+0.04%三氟乙酸 ; 1.7 min , 90% A至95% B ; 0.7 min , 95% B ; 0.05 min , 90% A ; 流量 1.4 ml/min ; 柱溫 50℃ 。

#### 方法 H( $R_{tH}$ =滯留時間 H)

Agilent 1100 系列 ; LC-MS ; 管柱 -Ascentis Express FusedCore-C18 2.1×30 mm 2.7 μm ; 梯度 : A : 水+0.05% TFA/B : 乙腈+0.04% TFA ; 1.4 min , 98% A至98% B ; 0.75 min , 98% B ; 0.04 min , 98% A ; 流量 1.2 ml/min ; 柱溫 50℃ 。

#### 方法 I( $R_{tI}$ =滯留時間 I)

Agilent 1100 系列 ; LC-MS ; 管柱 -Ascentis Express FusedCore-C18 2.1×30 mm 2.7 μm ; 梯度 : A : 水+0.05% TFA/B : 乙腈+0.04% TFA ; 1.7 min , 90% A至95% B ; 0.7 min , 95% B ; 0.05 min , 90% A ; 流量 1.4 ml/min ; 柱溫 50℃ 。

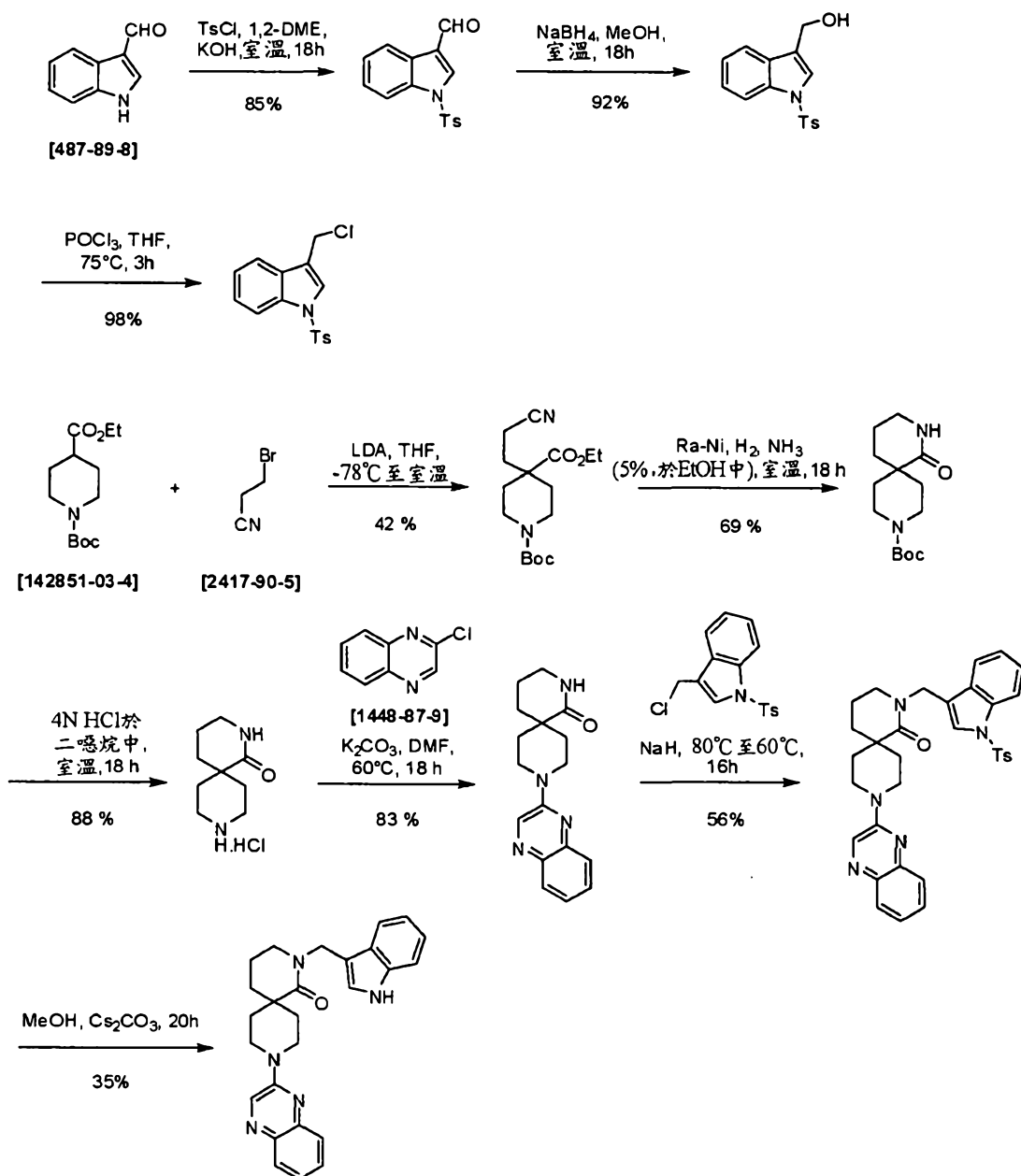
$^1\text{H}$ -NMR 儀器 : Varian Mercury (300 MHz) , Bruker BioSpin (600 MHz) , Bruker (400 MHz) , Varian (400 MHz) 。

### 【實施方式】

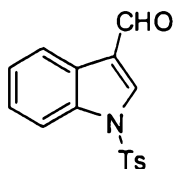
實例 :

方法 A :

實例 1 : 2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



## a) 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-甲醛

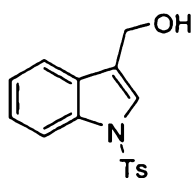


在室溫下向吲哚-3-甲醛(4.0 g, 27.586 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(40 mL)中之溶液中添加KOH(4.63 g, 82.758 mmol)並攪拌10分鐘。在室溫下向該溶液中添加對甲苯磺酰氯(5.785 g, 30.345 mmol)並攪拌18小時。

在 45°C 下，在減壓下移除溶劑。向粗反應混合物中添加乙酸乙酯且用水及鹽水洗滌有機層。使有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，產生白色固體 (7.0 g, 85%)。

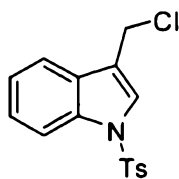
[<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 8.03-7.80 (m, 3H), 7.25-7.48 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)]。

**b) (1-甲 苯磺 醯 基 -1H-吲 哚 -3-基)-甲 醇**



在 0°C 下向 1-甲 苯磺 醯 基 -1H-吲 哚 -3-甲 醇 (7 g, 23.385 mmol) 於 MeOH (70 mL) 中之溶液中添加 NaBH<sub>4</sub> (1.77 g, 46.769 mmol)，且攪拌混合物 10 分鐘。使反應混合物升溫至室溫，並繼續攪拌 18 小時。在 45°C 下，在減壓下移除溶劑，且用飽和氯化銨水溶液淬滅粗反應混合物。添加乙酸乙酯且用水及鹽水洗滌有機層。使有機層經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層，產生固體 (6.5 g, 92%)。 [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.40-7.19 (m, 4H)]。

**c) 3-(氯 甲 基)-1-甲 苯磺 醯 基 -1H-吲 哚**

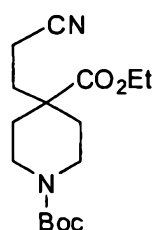


在 0°C 下向 (1-甲 苯磺 醯 基 -1H-吲 哚 -3-基) 甲 醇 (1.0 g, 3.318 mmol) 於 無 水 THF (10 mL) 中之溶液中添加



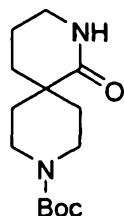
$\text{POCl}_3$  (0.661 g, 4.314 mmol), 且攪拌混合物10分鐘。使反應混合物升溫至環境溫度且回流3小時。在45°C下, 在減壓下移除溶劑且用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液淬滅粗反應混合物並用DCM萃取。分離有機層, 且經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 產生固體狀標題化合物(1.04 g, 98%)。

**d) 4-(2-氰基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯**



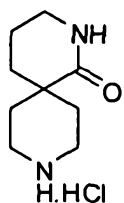
在-78°C下向N-Boc-哌啶-4-甲酸乙酯(10.0 g, 38.86 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中添加LDA(於己烷中之2 M溶液, 38.86 mL, 77.72 mmol)且攪拌30分鐘。接著在-78°C下添加3-溴丙腈(6.25 g, 46.63 mmol)。在-60°C下攪拌所得反應混合物4小時, 且用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液淬滅。添加乙酸乙酯且用水及鹽水萃取有機層。使有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾, 且濃縮。藉由管柱層析, 使用10%乙酸乙酯/己烷純化粗產物, 產生淡黃色液體狀標題化合物(5.0 g, 40%)。 [ $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  4.15 (q, 2H), 3.78-3.54 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.45-1.29 (m, 11H), 1.22 (t, 3H); HPLC  $R_{tA}$ =4.703 min (93%); LCMS  $R_{tA}$ =1.881,  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+=211.1$ ]。

**e) 1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯**



在室溫下，在高壓釜中在100 psi下將阮尼(Raney)Ni(5.0 g)於乙醇氨(約20% v/v)及4-(2-氰基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(8.5 g, 27.42 mmol)中之異質混合物氫化48小時。反應完畢後，濾出催化劑且用乙醇洗滌。在減壓下濃縮所合併之濾液且用正戊烷濕磨，產生固體，藉由管柱層析加以純化(溶離劑=6%甲醇於三氯甲烷中)，獲得白色固體狀標題化合物(3.0 g, 41%)。 [ $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7.38 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 4H), 1.89-1.58 (m, 4H), 1.45-1.22 (m, 13H); HPLC  $R_{tA}$ =3.835 min (96%) ; LCMS  $R_{tA}$ =1.630,  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+=169.1$ ]。

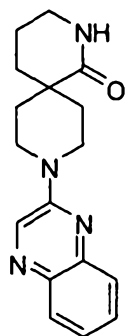
**f) 2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽**



向1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯(3.0 g, 11.19 mmol)於DCM(60 mL)中之經攪拌溶液中添加於二噁烷中之4N HCl(20 mL)，且在室溫下攪拌混合物18小時。在減壓下移除溶劑且用乙醚濕磨(2×5 mL)，產生固體狀標題化合物(2.2 g, 96%)。注意：產物對水分敏感。

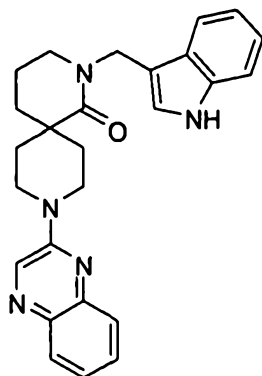
[ $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9.25-8.68 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20-6.25 (m, 2H), 3.61-2.90 (m, 5H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 5H) ; LCMS  $R_{tA}=0.326$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=169.0$  ]。

**g) 9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



向2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽(2.2 g, 10.78 mmol)於DMF(15 mL)中之經攪拌溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.45 g, 32.24 mmol)及2-氯喹啉(1.94 g, 11.82 mmol)。在 $60^\circ\text{C}$ 下加熱混合物18小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。向粗混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得黃色固體，用正戊烷加以濕磨，產生黃色固體(2.5 g, 78%)。 [ $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8.91 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 2H) ; HPLC  $R_{tA}=3.665$  min (97%) ; LCMS  $R_{tA}=0.377$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=297.1$  ]。

**h) 2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



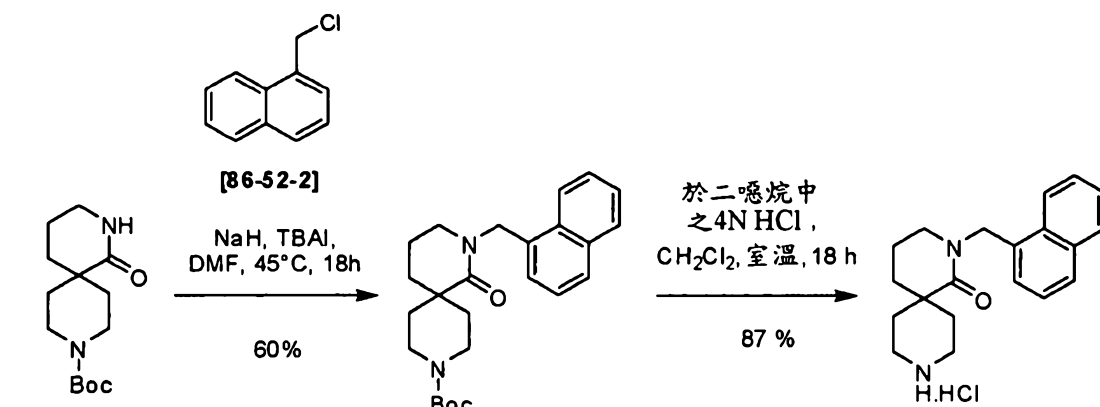
將NaH(1.42 g, 5.938 mmol)添加至9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(0.8 g, 2.699 mmol)於THF(20 mL)中之經攪拌溶液中，且在回流下加熱所得混合物10分鐘。使反應混合物升溫至室溫。接著添加3-(氯甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(1.035 g, 3.239 mmol)且在60°C下加熱混合物16小時。使混合物冷卻至室溫，且添加飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液，且用乙酸乙酯萃取溶液。用水及鹽水洗滌有機層，過濾且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層。嘗試藉由急驟管柱層析經矽膠純化產物(溶離劑：約1%甲醇/三氯甲烷)，產生固體(0.43 g)。[HPLC  $R_{tA}$ =6.77 min (56%); LCMS  $R_{tA}$ =0.377,  $[M+H]^+$ =580.3]。此產物直接用於下一步驟以去除甲苯磺醯基，以便如下獲得標題化合物：

向2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(0.43 g, 0.742 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.446 g, 4.45 mmol)，且在回流下攪拌混合物20小時。在45°C下，在減壓下移除溶劑且使粗反應混合物溶解於乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌乙

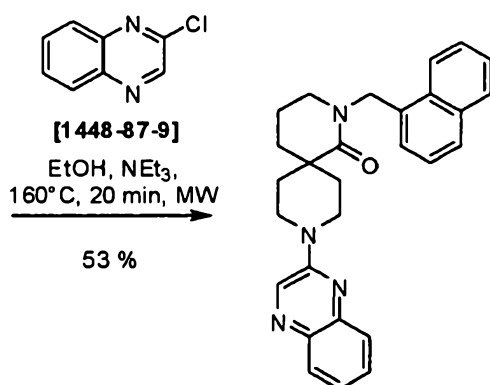
酸乙酯層，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層，且在減壓下濃縮，獲得淡黃色固體。藉由製備型HPLC在中性條件下純化粗產物，獲得淡黃色固體狀標題化合物(0.112 g, 35%)；M.P：109-111℃； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.6 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 2H)；HPLC  $R_{tA}=5.170$  min (98%)；LCMS  $R_{tC}=0.41$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=426.2$ 。

方法 B：

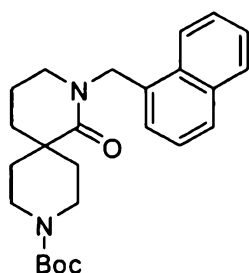
實例 2：2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



描述於方法A中



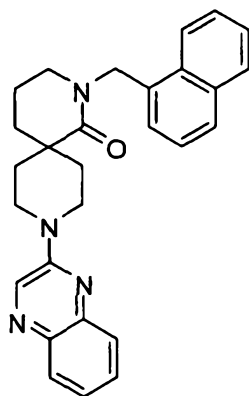
a) 2-(萘-1-基甲基)-1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



在室溫下將1-側氧基-2,9-二氮雜-螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯(400 mg, 1.5 mmol)於DMF(2 ml)中之溶液緩慢添加至氫化鈉95%(54 mg, 2.24 mmol)於THF(6 ml)中之懸浮液中。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。接著逐滴添加1-(氯甲基)萘(0.33 ml, 2.24 mmol)於THF(2 ml)中之溶液，接著添加碘化四丁基銨(55 mg, 0.15 mmol)。在45°C下攪

拌混合物 18 小時。用  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) 淬滅反應混合物且用  $\text{EtOAc}$  (50 ml) 萃取兩次。合併之有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析 (己烷/ $\text{EtOAc}$  2:1) 純化殘餘物，產生 377 mg (61%) 標題化合物。 [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)]。

**b) 2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



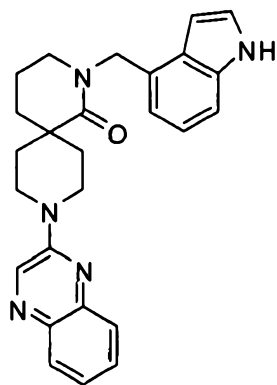
將  $\text{HCl}$  (4M 於二噁烷中，5 ml) 添加至 2-(萘-1-基甲基)-1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯 (377 mg, 0.9 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。蒸發揮發性物質，獲得 270 mg (87%) 粗製 2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽，不經純化即使用。

將粗製 2-萘-1-基-甲基-2,9-二氮雜-螺旋[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽 (100 mg, 0.29 mmol)、2-氯-喹啉 (81 mg, 0.49

mmol)及三乙胺(0.12 ml, 0.87 mmol)溶解於微波管中之EtOH(1 ml)中。密封該管，且在160℃下在微波條件下加熱懸浮液20分鐘。在減壓下移除溶劑且藉由製備型逆相層析(Sun Fire C18管柱，16 min線性梯度：溶離20-60% (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))；流速50 ml/min)純化所得粗產物，產生87 mg(53%)標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 600 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, *J*=8.28 Hz), 7.82 (d, 1H, *J*=8.02 Hz), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.34 (d, 1H, *J*=7.06 Hz), 4.98 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H)；LCMS *R*<sub>t</sub>D=3.10 min, [M+H]<sup>+</sup>=437.2。

**實例3：2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**

根據方法A，在醯胺烷基化步驟中使用4-(溴甲基)-1-甲基磺醯基-1H-吡啶[78118-62-4]來合成實例3。



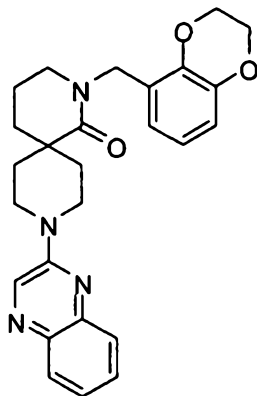
向9-喹啉-2-基-2,9-二氮雜-螺旋[5.5]十一烷-1-酮(100



mg, 0.34 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中添加氫化鈉95% (18 mg, 0.74 mmol), 且在室溫下攪拌混合物10分鐘。接著添加4-溴甲基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶(147 mg, 0.4 mmol), 且在50℃下加熱反應混合物18小時。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 ml), 且用二氯甲烷萃取反應混合物。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(EtOAc/己烷4:6)純化所得粗產物, 產生80 mg(55%)標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 600 MHz)  $\delta$  11.14 (br.s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.81 (d, 1H,  $J=8.28$  Hz), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.82 (d, 1H,  $J=7.06$  Hz), 6.43 (br.s., 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.48-3.38 (2H, m), 3.13 (t, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H); LCMS  $R_{tE}=2.70$  min,  $[M+H]^+=426.4$ 。

**實例 4：2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**

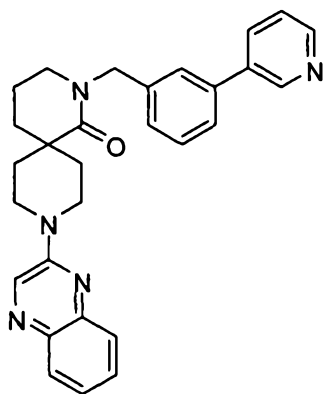
根據方法A, 在醯胺烷基化步驟中使用5-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]1,4-二氧雜環己烯[214894-89-0]合成實例4。



向 9-喹啉-2-基-2,9-二氫雜-螺旋[5.5]十一烷-1-酮 (50 mg, 0.169 mmol) 於 THF (2 ml) 中之溶液中添加氫化鈉 95% (6.07 mg, 0.253 mmol), 且攪拌混合物 20 分鐘。接著添加 5-溴甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]1,4-二氧雜環己烯 (77 mg, 0.337 mmol), 且在 50°C 下加熱反應混合物 18 小時。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 ml) 且用二氯甲烷萃取反應混合物。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (EtOAc/ 己烷 70:30) 純化所得粗產物, 產生 60 mg (79%) 標題化合物。 [<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.54-1.66 (2 H, m) 1.76-1.84 (2 H, m) 1.87-1.93 (2 H, m) 2.02-2.12 (2 H, m) 3.23 (2 H, t) 3.39-3.47 (2 H, m) 4.20-4.23 (2 H, m) 4.24-4.27 (3 H, m) 4.27-4.30 (1 H, m) 4.41 (2 H, s) 6.54 (1 H, m) 6.72-6.75 (1 H, m) 6.75-6.79 (1 H, m) 7.32-7.41 (1 H, m) 7.49-7.63 (2 H, m) 7.80 (1 H, d, *J*=8.07 Hz), 8.82 (1 H, s); LCMS *R*<sub>tD</sub>=3.27 min, [M+H]<sup>+</sup>=445.2]。

**實例 5: 2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**

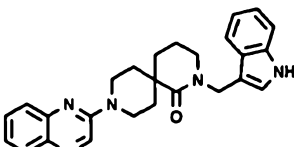
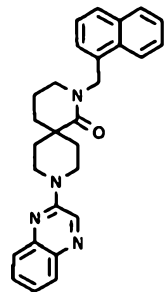
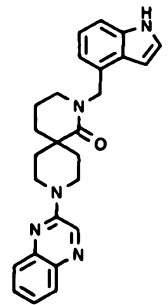
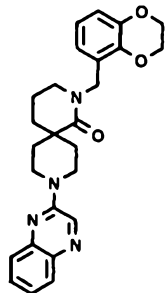
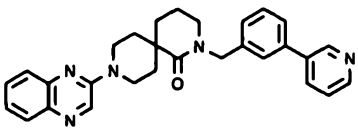
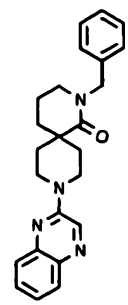
根據方法 A, 在醯胺烷基化步驟中使用 3-(3-(氯甲基)苯基)吡啶 [1092656-83-1] 合成實例 5。



在室溫下向 9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(0.035 g, 0.12 mmol)於無水 THF(4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 NaH(0.014 g, 0.36 mmol), 且攪拌混合物 10 分鐘。接著添加 3-(3-氯甲基-苯基-吡啶)(0.05 g, 0.24 mmol)且將反應混合物加熱至 60°C, 持續 6 小時。用 1 mL 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬滅混合物, 用 50 mL 水稀釋, 且用乙酸乙酯(100 mL)萃取所得混合物。用水及鹽水洗滌有機層。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且濃縮, 獲得粗產物。製備型 HPLC 純化獲得淡黃色黏稠固體狀標題化合物(0.025 g, 46%)。 [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.84-8.81 (m, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.35-7.61 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.75-1.63 (dt, 2H); HPLC Rt<sub>A</sub>=4.635 min (96%); LCMS Rt<sub>C</sub>=0.395, [M+H]<sup>+</sup>=464.0]。

#### 表 1a: 式(I)化合物

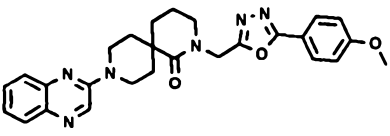
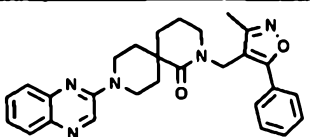
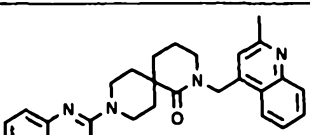
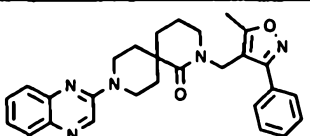
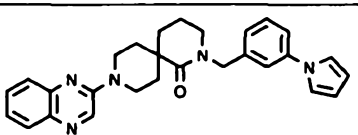
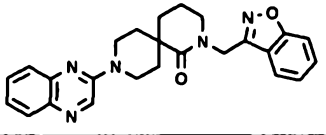
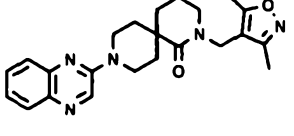
根據合成方法 A 或 B 合成實例 6-26 及 30-37。根據合成方法 B 合成實例 27-29。

編號	結構	名稱	LCMS Rt [min] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
1		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.41 (C)	426.2
2		2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.10 (D)	437.3
3		2-((1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.70 (E)	426.4
4		2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.27 (D)	445.2
5		2-(3-(吡啶-3-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.39 (C)	464.0
6		2-苯基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.29 (D)	387.2

編號	結構	名稱	LCMS Rt [min] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
7		2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.08 (D)	437.3
8		2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.38 (D)	431.2
9		2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.87 (E)	431.4
10		9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.90 (D)	375.2
11		9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.35 (D)	426.2
12		9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.28 (D)	439.2
13		2-((2-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.85 (E)	440.4
14		9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.02 (D)	455.2

編號	結構	名稱	LCMS Rt [min] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
15		2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.43 (D)	401.2
16		2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.19 (E)	415.4
17		2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.29 (E)	415.4
18		2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.89 (E)	447.3
19		2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.41 (D)	401.2
20		2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.31 (E)	415.4
21		2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.73 (E)	438.3
22		2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.49 (E)	463.4

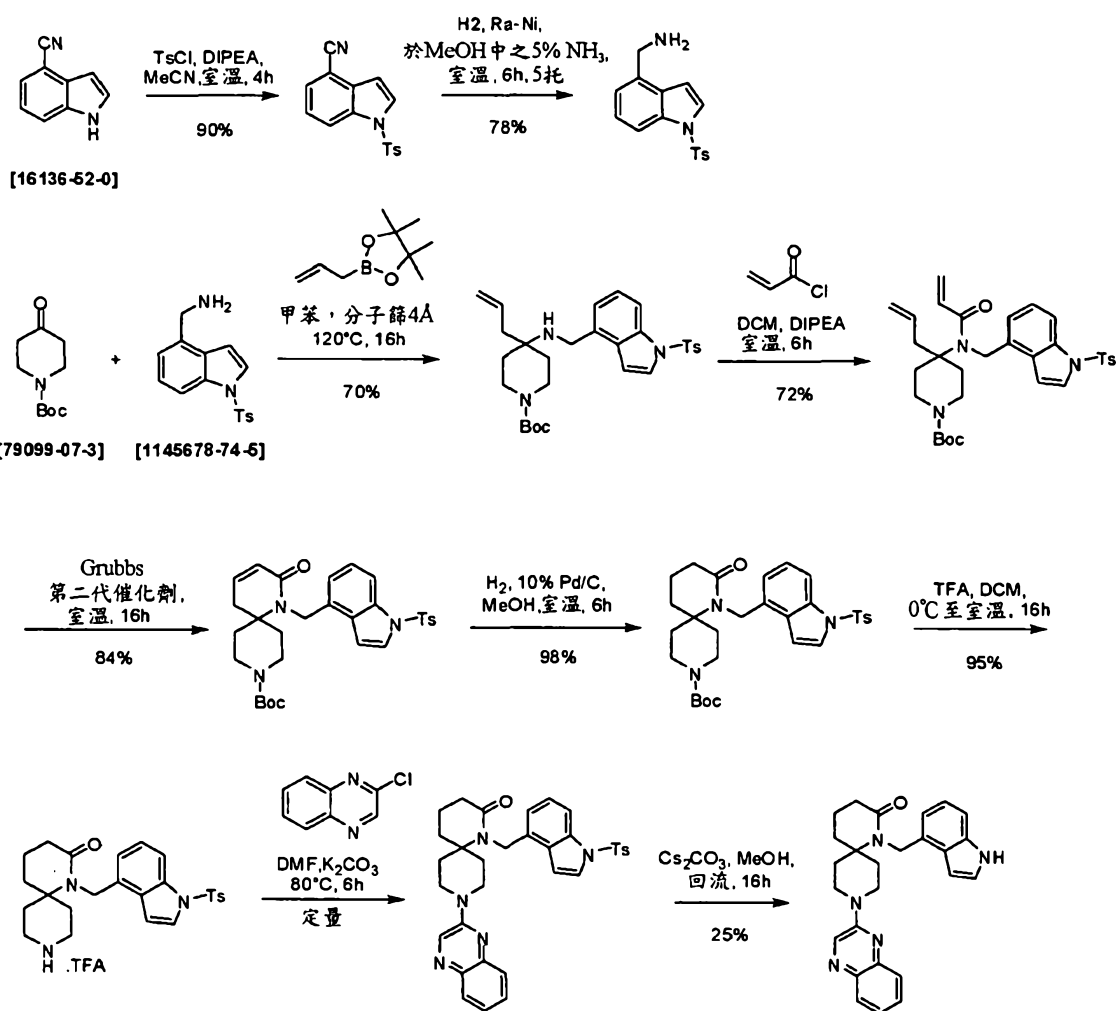
編號	結構	名稱	LCMS Rt [min] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
23		9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.02 (D)	455.2
24		9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.02 (D)	455.2
25		2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.39 (D)	445.2
26		2-((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.06 (E)	440.4
27		2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.94 (F)	421.1
28		9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	2.43 (F)	409.1
29		2-(3-氯苯甲基)-9-(4-苯基嘍啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	3.14 (F)	447.2
30		2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.31 (C)	441.1

編號	結構	名稱	LCMS Rt [min] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
31		2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.39 (C)	485.3
32		2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.46 (C)	468.4
33		2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.28 (A)	452.1
34		2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	1.67 (A)	468.2
35		2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	1.78 (A)	452.1
36		2-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	0.47 (C)	428.2
37		2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	1.31 (A)	406.1

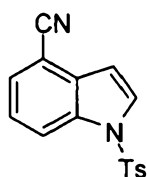
方法 C：

實例 38：1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮





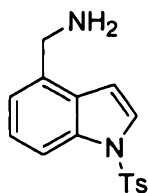
## a) 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-甲腈



向 4-氰基吲哚 (0.5 g, 3.5 mmol)、二異丙基乙胺 (1.8 mL, 10.5 mmol) 於乙腈 (5.0 mL) 中之經攪拌溶液中添加對甲苯磺酰氯 (0.8 g, 4.22 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 4 小時。在減壓下蒸發溶劑，且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。用水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，產生棕色固體狀標題化合物 (0.95 g, 90%)。 [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.22 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.38

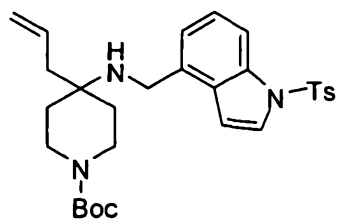
(t, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 2.39 (s, 3H)]。

**b) (1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲胺**



在室溫下，在5托下將1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-甲腈(0.5 g, 1.69 mmol)、於甲醇中之5%  $\text{NH}_3$ (5.0 mL)及於甲醇(15.0 mL)中之阮尼鎳(0.2 g)的混合物氫化6小時。反應完畢後，在真空下通過矽藻土墊濾出阮尼鎳，且用甲醇(5×2 mL)洗滌。在減壓下蒸發所合併之濾液至乾燥。用於戊烷中之10%乙醚洗滌殘餘物，產生白色固體狀標題化合物(0.45 g, 78%)。 [ $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.72-7.59 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.33-6.72 (m, 5 H), 4.12-4.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)]。

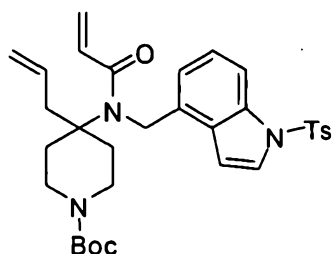
**c) 4-烯丙基-4-((1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**



向1-Boc-哌啶-4-酮(0.25 g, 1.256 mmol)、4 Å分子篩(0.25 g)、烯丙基酮酸頻哪醇酯(0.255 g, 1.507 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之經攪拌混合物中添加1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲胺(0.45 g, 1.507 mmol)，且將反應混合物加熱至回流，持續16小時。混合物通過矽藻土墊過濾。在減壓

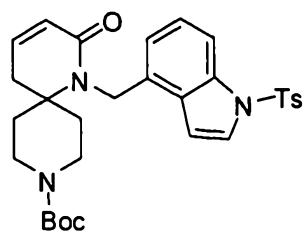
下濃縮濾液，且藉由管柱層析(溶離劑：10%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，產生白色固體狀標題化合物(0.2 g，70%)。LCMS  $R_{tA}=0.341$ ,  $[M+H]^+=524.0$ 。

**d) 4-烯丙基-4-(N-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**



在0℃下，將丙烯醯氯(0.360 g，0.401 mmol)添加至4-烯丙基-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g，0.382 mmol)、二異丙基乙胺(0.32 mL，1.91 mmol)於DCM(5.0 mL)中之經攪拌溶液中。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著升溫至室溫，且攪拌4小時。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(溶離劑：5%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生白色固體狀標題化合物(0.16 g，72%)。LCMS  $R_{tA}=0.774$ ,  $[M+H-Boc]^+=477.9$ 。

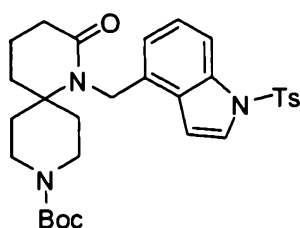
**e) 2-側氧基-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一-3-烯-9-甲酸第三丁酯**



在氫氣下向4-烯丙基-4-(N-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-

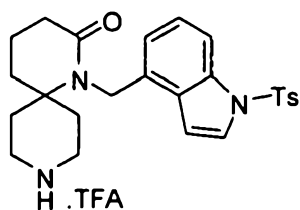
基)甲基)丙烯醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.075 g, 0.13 mmol)於DCM)(5.0 mL)中之溶液中添加 Grubbs 第二代催化劑(0.006 g, 0.006 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮暗棕色溶液, 且藉由管柱層析(溶離劑: 25%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物, 產生固體狀標題化合物(0.060 g, 84%)。LCMS  $R_{tA}=0.523$ ,  $[M+H]^+=549.8$ 。

**f) 2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯**



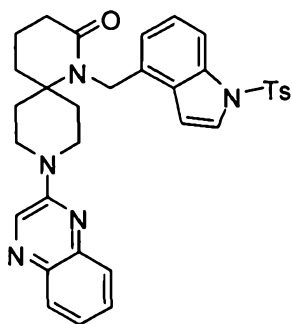
向 2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一-3-烯-9-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.218 mmol)於甲醇(6.0 mL)中之溶液中添加 10% Pd/C, 且在室溫下在氫氣(1 atm 壓力)下攪拌反應混合物 6 小時。使反應混合物通過矽藻土墊過濾, 且用甲醇洗滌。濃縮濾液, 且分離呈白色固體狀之產物(0.120 g, 99%)。LCMS  $R_{tA}=0.511$ ,  $[M+H]^+=551.9$ 。

**g) 1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA 鹽)**



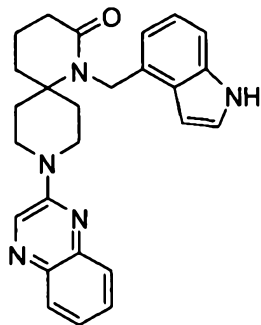
在0℃下向2-側氧基-1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.21 mmol)於DCM(5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA(0.5 mL)，且在室溫下，在氮氣氛圍下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，產生無色油狀標題化合物(0.11 g, 95%)，用於下一步驟中。

**h) 9-(喹啉-2-基)-1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮**



向1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA鹽)(0.11 g, 0.201 mmol)於5.0 mL DMF中之經攪拌溶液中添加2-氯喹啉(0.04 g, 0.241 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.084 g, 0.603 mmol)，且在80℃下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物6小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取(2×25 mL)，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，產生淡黃色固體狀標題化合物(0.120 g)。LCMS Rt<sub>A</sub>=0.512, [M+H]<sup>+</sup>=579.9。

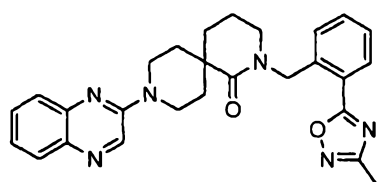
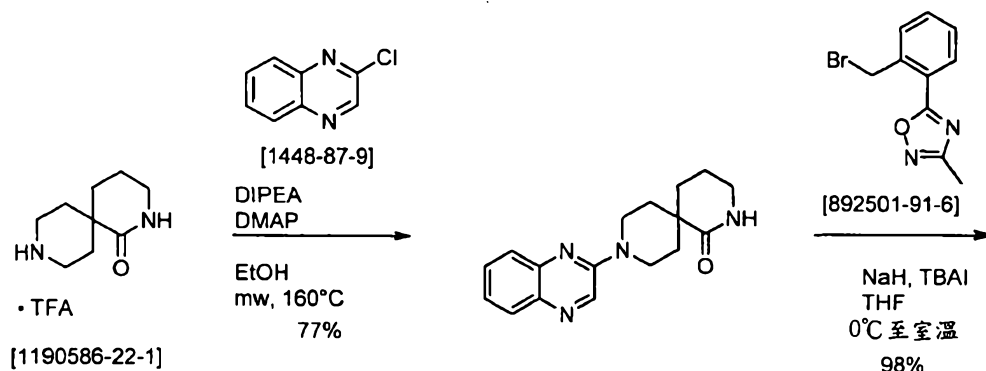
**i) 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮**



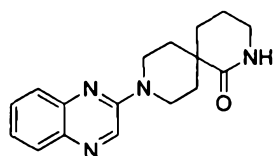
將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.201 g, 0.621 mmol) 添加至 9-(喹啉-2-基)-1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮 (0.12 g, 0.207 mmol) 於甲醇 (8.0 mL) 中之經攪拌溶液中，且在  $80^\circ\text{C}$  下，在氮氣氛圍下繼續攪拌 16 小時。用冰冷水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取 ( $2 \times 125$  mL)，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC 在中性條件下純化粗產物，產生黃色固體狀標題化合物 (0.022 g, 25%)。 [ $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.5 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.91-7.55 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.25-2.10 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.78 (d, 2H); HPLC  $\text{Rt}_A = 4.393$  min (98%); LCMS  $\text{Rt}_E = 1.753$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.1$ ]。

#### 方法 D：

實例 39：2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



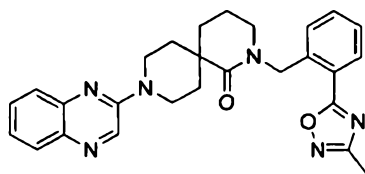
a) 9-(2-(4-(2-(2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



將 2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮 TFA 鹽 ([1190586-22-1], 1.0 g, 3.5 mmol)、2-氯喹啉 ([1448-87-9], 0.77 g, 4.6 mmol)、DIPEA (3.7 ml, 21 mmol) 及 DMAP (22 mg, 0.18 mmol) 於乙醇 (10 ml) 中之混合物置於微波管中。密封該管，且在 160°C 下在微波條件下加熱該懸浮液 2 小時。過濾混合物且用乙醇洗滌殘餘物。濃縮濾液且過濾沈澱物，且用乙醇洗滌。將所合併之固體物質溶解於乙酸乙酯中，用水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得 0.81 g (77%) 淡黃色固體狀標題化合物，其不經進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.31-7.39 (m, 2

H), 4.22 (dt,  $J=13.5$ , 4.4 Hz, 2 H), 3.37-3.49 (m, 2 H), 3.06-3.15 (m, 2 H), 1.91-2.05 (m, 2 H), 1.75-1.83 (m, 2 H), 1.65-1.75 (m, 2 H), 1.44-1.55 (m, 2 H); LCMS  $R_{tB}=2.80$  min,  $[M+H]^+=297.2$ 。

b) 2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



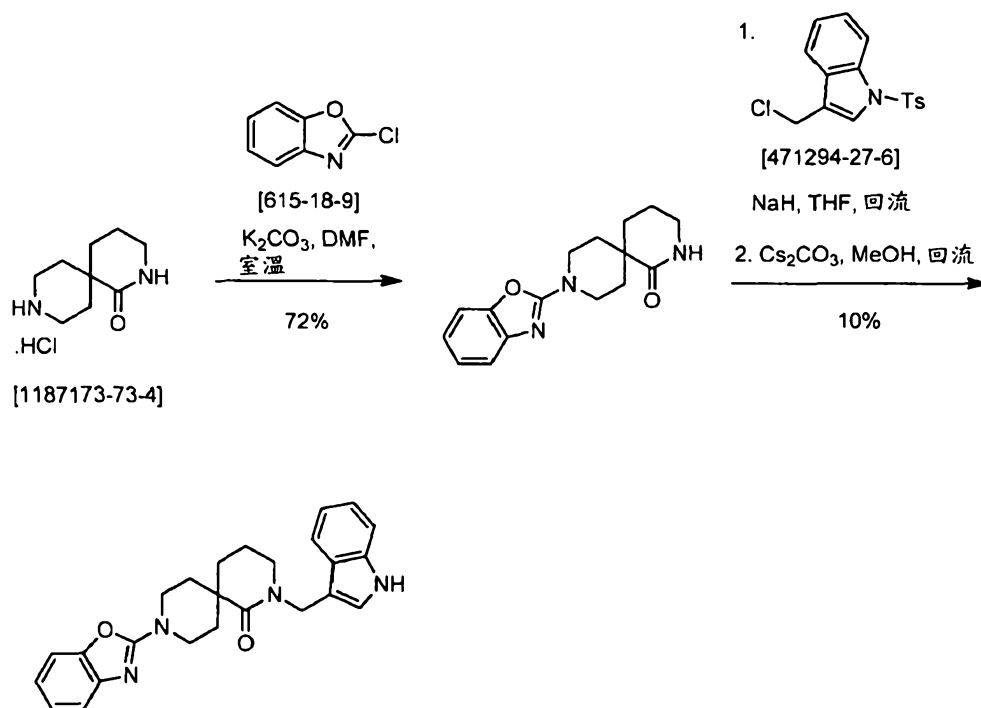
在 0°C 下向 9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮 (41 mg, 0.14 mmol) 及 TBAI (2.6 mg, 6.9  $\mu$ mol) 於 THF (0.6 ml) 中之懸浮液中添加氫化鈉 (7.0 mg, 95%, 2.8 mmol)。在 0°C 下在氫氣下攪拌黃色懸浮液 20 分鐘。添加 5-(2-(溴甲基)苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑於無水 THF (0.4 ml) 中之溶液，且在室溫下繼續攪拌 2 小時。向反應混合物中添加水及乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水相。用水及鹽水洗滌有機相，合併，且經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，獲得 64 mg (98%) 淡棕色油。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.84 (s, 1 H), 8.05 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.68 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.51 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.34-7.41 (m, 1 H), 7.27 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.23-4.34 (m, 2 H), 3.46 (t,  $J=11.1$  Hz, 2 H), 3.26-3.32 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.04-2.12 (m, 2 H), 1.93-



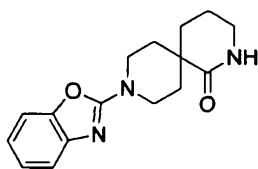
2.01 (m, 2 H), 1.83-1.92 (m, 2 H), 1.66 (d,  $J=13.5$  Hz, 2 H); LCMS  $R_{tD}=2.63$  min,  $[M+H]^+=469.2$ 。

方法 E:

實例 40: 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



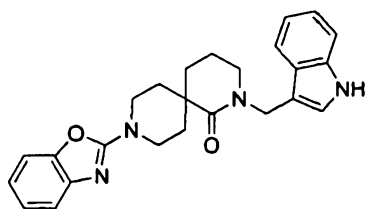
a) 9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



向 2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽 [1187173-73-4] (100 mg, 0.49 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加  $K_2CO_3$  (203 mg, 1.47 mmol) 及 2-氯苯并噁唑 [615-18-9] (82.8 mg, 0.54 mmol)。在  $60^\circ C$  下加熱混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。向粗混合物中添

加水，且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，獲得黃色固體，用乙醚及正戊烷洗滌，產生固體狀標題化合物(100 mg, 72%)。[LCMS  $R_{tF}$ =0.36 min,  $[M+H]^+=286.1$ ]。

**b) 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



將NaH(28 mg, 1.16 mmol)添加至9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(150 mg, 0.53 mmol)於THF(5 mL)中之經攪拌溶液中且在回流下加熱所得混合物30分鐘。使反應混合物升溫至室溫。接著添加3-(氯甲基)-1-甲苄磺醯基-1H-吲哚[471294-27-6](201 mg, 0.63 mmol)且在60°C下加熱混合物18小時。將混合物冷卻至室溫，且添加飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液，且用乙酸乙酯萃取溶液。用水及鹽水洗滌有機層，過濾且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層，產生淡棕色固體。此產物直接用於下一步驟中以去除甲苄磺醯基以便如下獲得標題化合物：

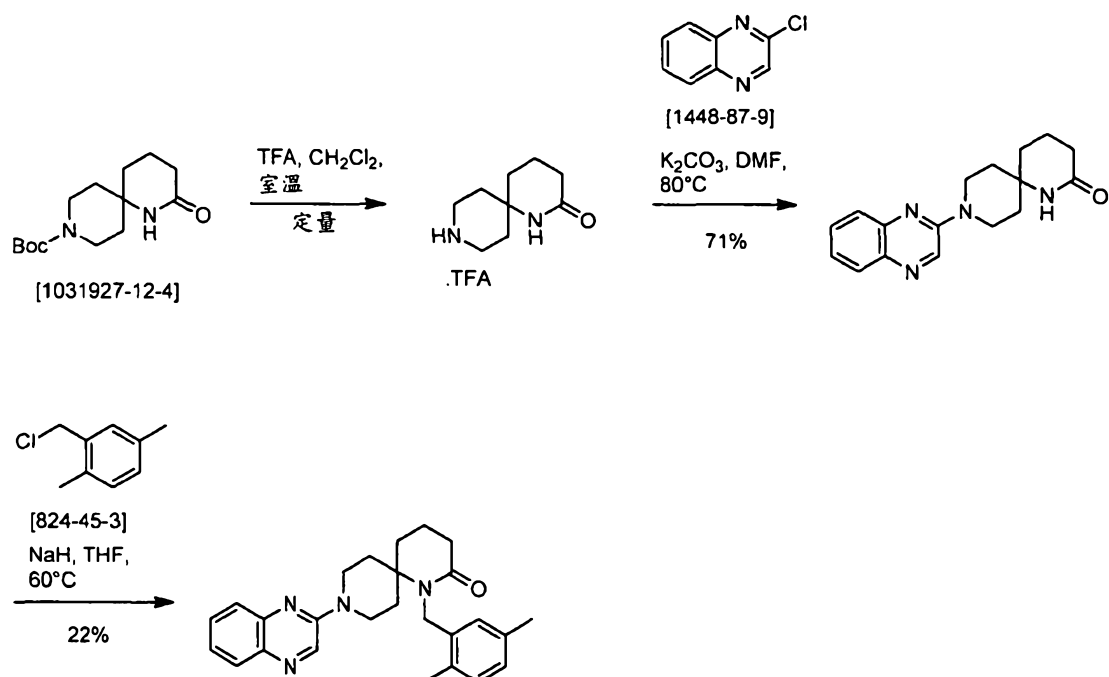
向所獲得之固體於甲醇/THF(v/v 2:1, 3 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(855 mg, 2.63 mmol)，且在回流下攪拌混合物20小時。在45°C下，在減壓下移除溶劑，且將粗反應混合物溶解於乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌乙酸乙酯

層，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層，且在減壓下濃縮，獲得淡黃色固體。藉由製備型HPLC在中性條件下純化粗產物，產生但黃色固體狀標題化合物(22 mg, 10%)。

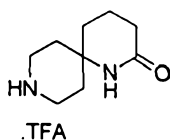
[ $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.14 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 2H); LCMS  $R_{\text{tF}}=0.41$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=415.0$  ]。

#### 方法 F

實例 41：1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮

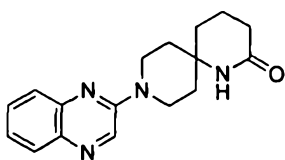


a) 1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA鹽)



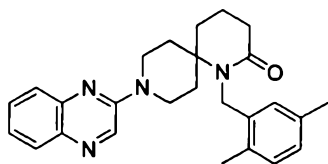
向2-側氧基-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯[1031927-12-4](920 mg, 3.26 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加TFA(2.53 mL, 32.6 mmol)。在室溫下攪拌溶液40分鐘。反應完畢後，在減壓下蒸發混合物且在高真空下乾燥(1.90 g, 100%)。 [ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59-8.35 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 3.27-3.14 (m, 2 H), 3.12-2.98 (m, 2 H), 2.17-2.04 (m, 2 H), 1.80-1.57 (m, 8 H); LCMS  $R_{tA}$ =0.20 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=169.2$ ]。

**b) 9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮**



向1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA鹽)(800 mg, 4.76 mmol)於10 mL DMF中之經攪拌溶液中添加2-氯喹啉(937 mg, 5.71 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3.3 g, 23.8 mmol)，且在80°C下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物18小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取(2×50 mL)，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑3%甲醇/三氯甲烷)純化粗混合物，產生標題化合物(1.0 g, 71%)。[LCMS  $R_{tF}$ =0.37 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=297.2$ ]。

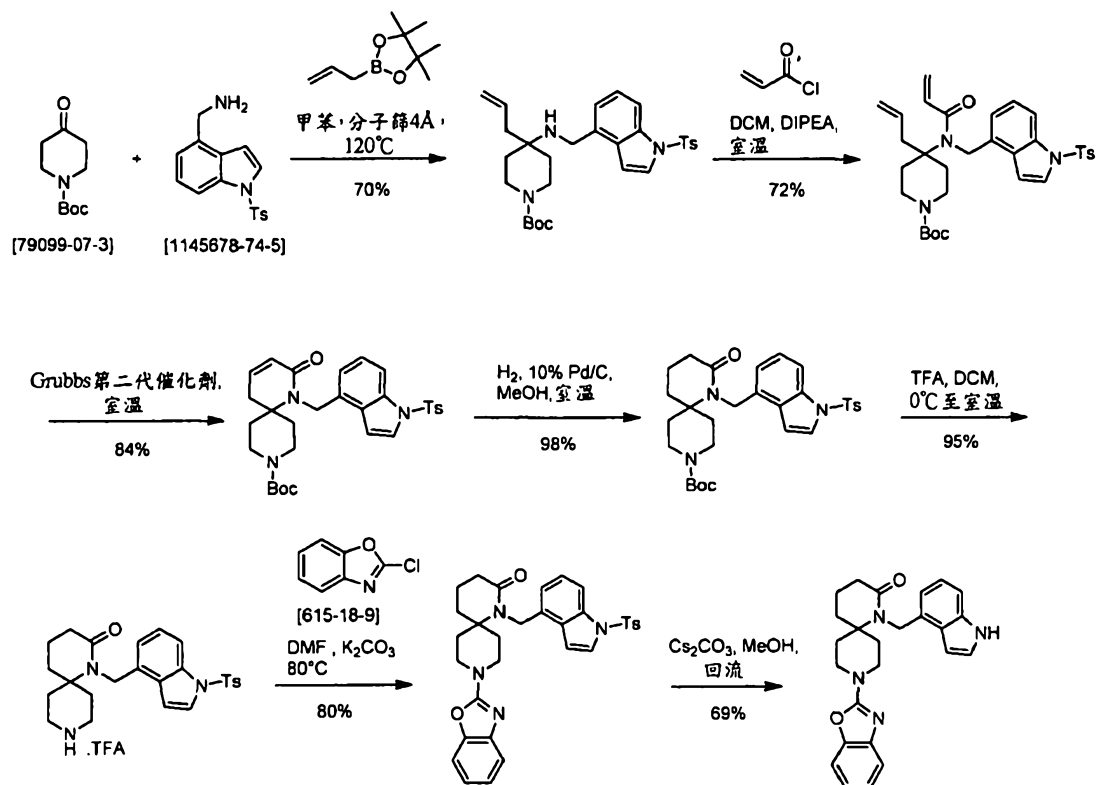
**c) 1-(2,5-二甲基苯基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮**



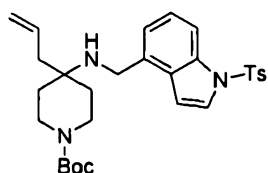
向 9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮 (80 mg, 0.27 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 95% (32 mg, 0.81 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。接著添加 2,5-二甲基苯甲基氯 (70 mg, 0.35 mmol) 且在 60°C 下加熱反應混合物 18 小時。添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (40 mL) 且用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取反應混合物。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型 HPLC (管柱 Zorbax eclipseXDB C18, 流量 20 mL/min, 移動相 0.1% TFA/水 (A): 乙腈 (B) 梯度) 純化所得粗產物, 產生標題化合物 (49 mg, 22%)。 [ $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.48-7.35 (t, 1H), 7.05-6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.55-4.39 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 6H), 1.85-1.63 (m, 2H); LCMS  $R_{\text{tE}}=1.64$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=415.2$ ]。

#### 方法 G:

**實例 42:** 1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮



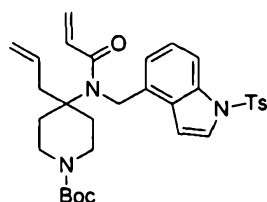
**a) 4-烯丙基-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**



向 1-Boc-哌啶-4-酮 [79099-07-3] (0.25 g, 1.256 mmol)、4 Å 分子篩 (0.25 g)、烯丙基酮酸頻哪醇酯 (0.255 g, 1.507 mmol) 於甲苯 (10.0 mL) 中之經攪拌混合物中添加 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基) 甲胺 [1145678-74-5] (0.45 g, 1.507 mmol)，且將反應混合物加熱至回流，持續 16 小時。使混合物通過矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由管柱層析 (溶離劑：10% 乙酸乙酯/己烷) 純化殘餘物，產生白色固體狀標題化合物 (0.2 g, 70%)。[LCMS  $R_{tE}$  = 0.341 min,

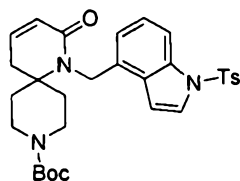
$[M+H]^+ = 524.0$ 。

b) 4-烯丙基-4-(N-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)丙烯醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在 0℃ 下將丙烯醯氯 (0.360 g, 0.401 mmol) 添加至 4-烯丙基-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.2 g, 0.382 mmol)、二異丙基乙胺 (0.32 mL, 1.91 mmol) 於二氯甲烷 (5.0 mL) 中之經攪拌溶液中。在 0℃ 下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著升溫至室溫，且攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由管柱層析 (溶離劑：5% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗產物，產生白色固體狀標題化合物 (0.16 g, 72%)。[LCMS  $R_{tE} = 0.774$  min,  $[M+H-Boc]^+ = 477.9$ ]。

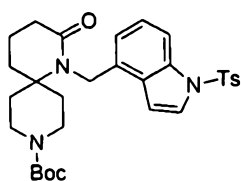
c) 2-側氧基-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氫雜螺旋[5.5]十一-3-烯-9-甲酸第三丁酯



在氬氣下向 4-烯丙基-4-(N-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)丙烯醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.075 g, 0.13 mmol) 於二氯甲烷 (5.0 mL) 中之溶液中添加 Grubbs 第二代催

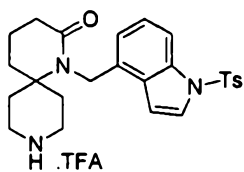
化劑(0.006 g, 0.006 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮暗棕色溶液且藉由管柱層析(溶離劑: 25%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物, 產生固體狀標題化合物(0.060 g, 84%)。[LCMS  $R_{tE}=0.523$  min,  $[M+H]^+=549.8$ ]。

**d) 2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯**



向2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一-3-烯-9-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.218 mmol)於甲醇(6.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C, 且在室溫下, 在氫氣(1大氣壓)下攪拌反應混合物6小時。使反應混合物通過矽藻土墊過濾, 且用甲醇洗滌。濃縮濾液且分離呈白色固體狀之產物(0.120 g, 99%)。[LCMS  $R_{tE}=0.511$  min,  $[M+H]^+=551.9$ ]。

**e) 1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA鹽)**

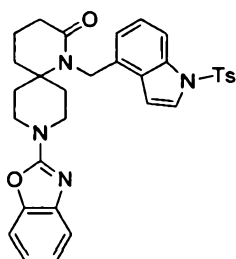


在0°C下向2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲



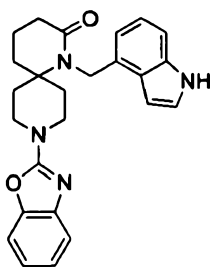
基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.21 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA(0.5 mL)，且在室溫下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物，產生無色油狀標題化合物(0.11 g, 95%)，用於下一步驟中。

f) 9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮



向1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(TFA鹽)(300 mg, 0.55 mmol)於DMF(6 mL)中之經攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(380 mg, 2.75 mmol)及2-氯苯并噁唑(101 mg, 0.66 mmol)。在80℃下加熱混合物18小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。向粗混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，獲得固體，藉由急驟管柱層析(分離劑：3%甲醇/三氯甲烷)加以純化產生標題化合物(250 mg, 80%)。[LCMS Rt<sub>E</sub>=1.75 min, [M+H]<sup>+</sup>=569.1]。

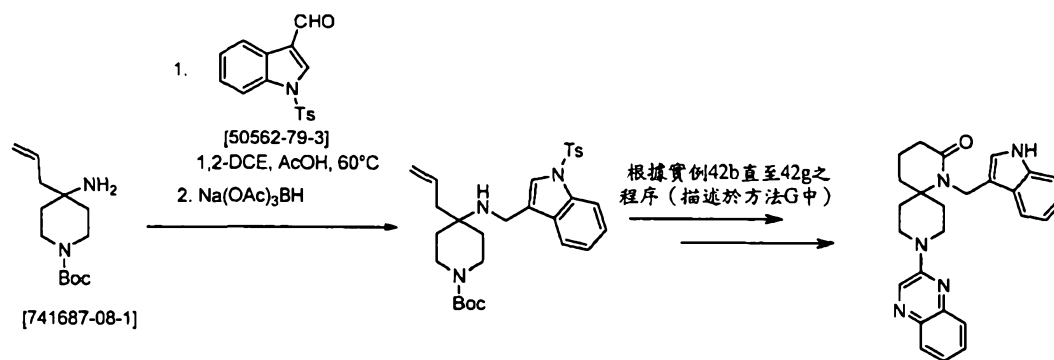
g) 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮



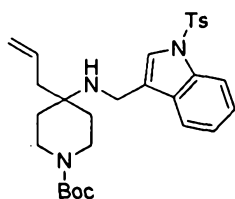
將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (430 mg, 1.32 mmol) 添加至 9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-((1-甲苄磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮 (250 mg, 0.44 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之經攪拌溶液中，且在  $78^\circ\text{C}$  下繼續攪拌 18 小時。濃縮反應混合物，向殘餘物中添加水，且用乙酸乙酯萃取 ( $2 \times 50$  mL)，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱 Zorbax eclipseXDB C18  $21.2 \times 150$  mm  $5 \mu\text{m}$ ，流速  $20 \text{ mL/min}$ ，溶離劑：梯度水/乙腈) 純化粗產物，產生標題化合物 (126 mg, 69%)。 [ $^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.30 (br s, 1H), 7.36-6.96 (m, 7H), 6.78 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.16 (dd, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS  $\text{Rt}_E = 1.32 \text{ min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.1$ ]。

方法 H：

實例 43：1-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮

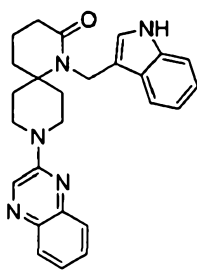


a) 4-烯丙基-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-甲醛 [50562-79-3] (1.90 g, 6.35 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中之溶液中添加 4-烯丙基-4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁酯 [741687-08-1] (1.52 g, 6.35 mmol) 及 乙酸 (381 mg, 6.35 mmol)。在 60°C 下加熱所得溶液 3 小時。接著添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ，且在 60°C 下加熱反應混合物 38 小時。將混合物冷卻至室溫，添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30 mL) 且用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。用水及鹽水洗滌所合併之有機層，接著經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠 (溶離劑：20% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗混合物，產生標題化合物 (2.0 g, 60%)。[LCMS  $R_{tE}=0.34$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=524.0$ ]。

b) 1-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮

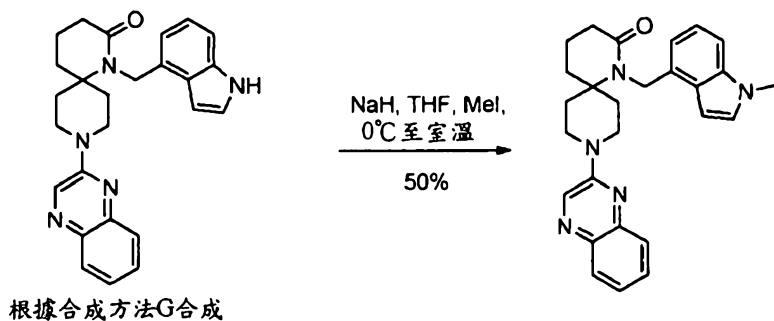


根據實例 4b 至 4g 之程序(描述於方法 D 中)，由 4-烯丙基-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)甲基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例 5a)合成標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.55 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS  $R_{\text{F}}=1.44$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=426.0$ 。

方法 I:

實例 44: 1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮

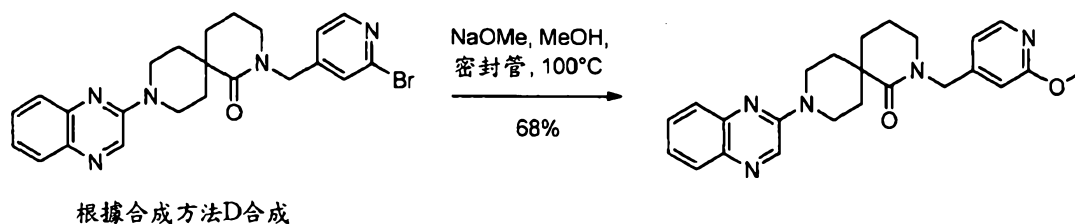


如下經由甲基化由 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮(根據方法 G 製備)合成標題化合物:

將 NaH (7 mg, 0.18 mmol, 60% 於礦物油中) 添加至 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮 (根據方法 G 合成) (25 mg, 0.06 mmol) 於 THF (5 mL) 中之冰冷溶液中。在室溫下攪拌所得混合物 10 分鐘。將混合物冷卻至 0°C, 在 0°C 下添加碘甲烷 (26 mg, 0.18 mmol), 且在 0°C 下繼續攪拌 1 小時。接著使混合物經 1 小時之時段升溫至室溫。將混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取溶液兩次。用水及鹽水洗滌所合併之有機層, 過濾且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層。藉由製備型逆相 HPLC (管柱 Zorbax eclipseXDB C18 21.2×150 mm 5 μm, 流速 20 mL/min, 溶離劑: 梯度水/乙腈) 純化產物, 產生標題化合物 (13 mg, 50%)。[<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.68-7.50 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.25-2.05 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H); LCMS R<sub>tF</sub>=1.50 min, [M+H]<sup>+</sup>=440.0]。

#### 方法 K:

實例 45: 2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



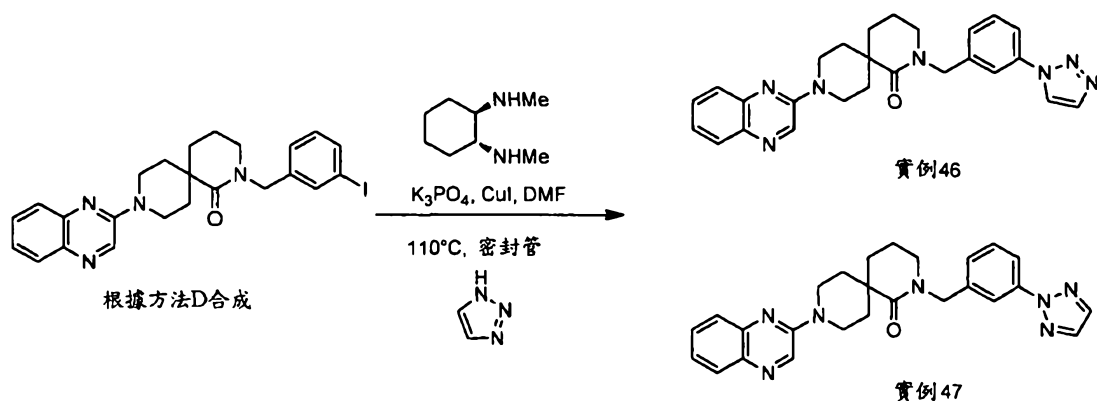
由 2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(根據方法 D 製備)如下合成標題化合物：

在 100°C 下將 2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(根據方法 D 合成)(70 mg, 0.15 mmol)及 NaOMe(40.6 mg, 0.75 mmol)於 MeOH(2 mL)中之經攪拌溶液加熱 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用己烷洗滌粗產物，產生標題化合物(55 mg, 68%)。 [<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.31-4.13 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 2H) ; LCMS Rt<sub>F</sub>=1.30 min, [M+H]<sup>+</sup>=418.0]。

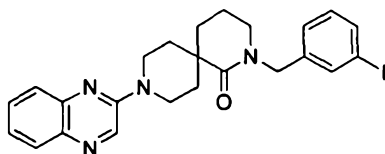
方法 L：

實例 46：2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮

實例 47：2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮

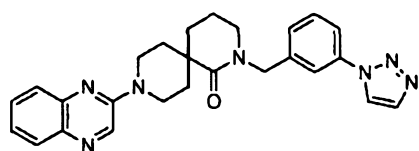


a) 2-(3-碘苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮

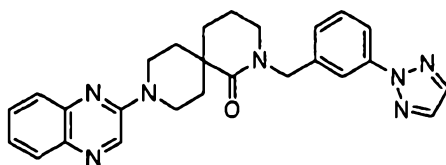


類似於方法A，由2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(TFA鹽)[1190586-22-1]、3-碘苯甲基溴[49617-83-6]及2-氯喹啉[1448-87-9]合成標題化合物。[LCMS  $R_{tF}=1.99$  min,  $[M+H]^+=513.0$ ]。

b) 2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮及2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



實例 46



實例 47

向 2-(3-碘苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(104 mg, 0.20 mmol)、1*H*-1,2,3-三唑(28 mg, 0.40 mmol)、反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺[68737-65-5](6 mg, 0.04 mmol)及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(127 mg, 0.60 mmol)於 DMF(2 mL)中之混合物中添加 CuI(15 mg, 0.08 mmol)且在 110°C 下攪拌反應混合物 24 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並過濾以移除固體。在減壓下濃縮濾液。藉由逆相製備型 HPLC(管柱 AG/PP/C-18-15/025，流速 20 mL/min，移動相(A)：乙腈(B)梯度)純化殘餘物，產生區位異構標題化合物(實例 8：28 mg, 31%及實例 9：54 mg, 60%)。

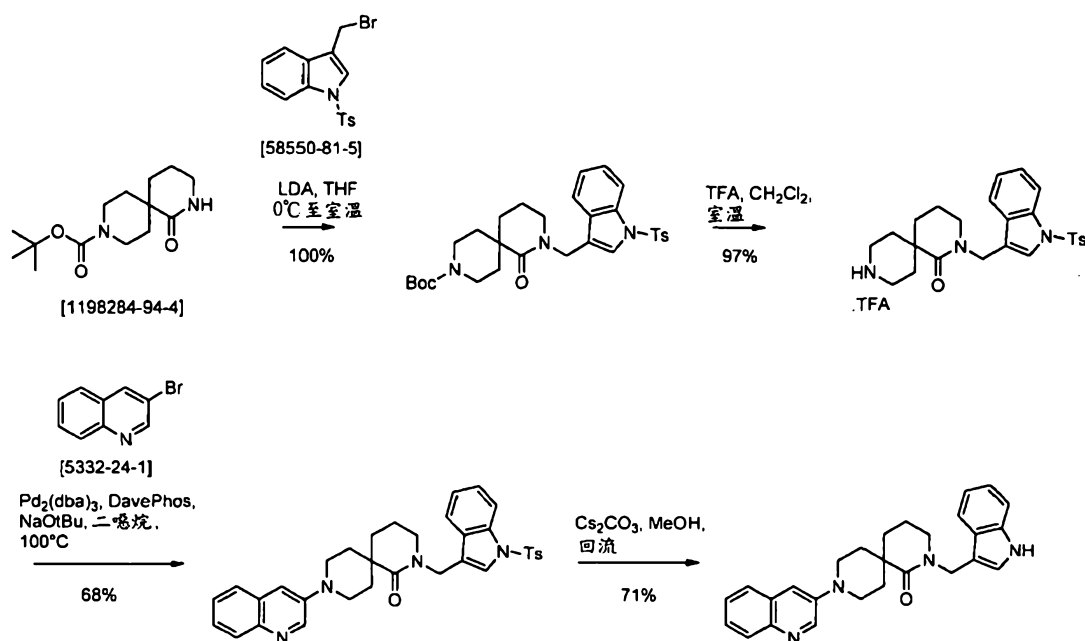
實例 46： [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 2H) ; LCMS R<sub>tF</sub>=1.65 min, [M+H]<sup>+</sup>=454.1]。

實例 47： [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 2H) ; LCMS R<sub>tF</sub>=1.90 min, [M+H]<sup>+</sup>=454.1]。

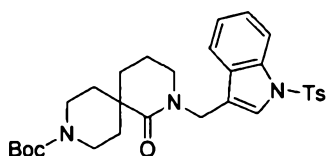
**方法 M：**



**實例 48：2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



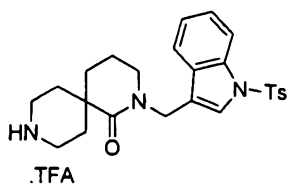
**a) 1-側氧基-2-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯**



在 0°C 下向二異丙胺 (1.238 mL, 8.60 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (6.01 mL, 9.61 mmol)，且在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。接著在 3 分鐘內添加 1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯 [1198284-94-4] (2.57 g, 9.28 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液且在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。在 15 分鐘內向反應混合物中滴加於 THF (10 mL) 中之 3-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚 [58550-81-5] (3.2 g, 8.43 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時，且

允許升溫至室溫隔夜。用冰冷水淬滅反應混合物且用 TBME(2×150 mL)萃取。用5%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌所合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮(5.3 g, 100%)。 [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.88 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.03 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.25-7.21 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 3.09 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.72-1.57 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.36-1.28 (m, 2 H) ; LCMS Rt<sub>A</sub>=1.37 min, [M+H]<sup>+</sup>=552.3]。

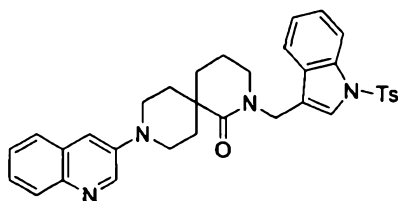
b) 2-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(TFA鹽)



向1-側氧基-2-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯(5.3 g, 8.45 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加TFA(4.93 mL, 63.4 mmol)。在室溫下攪拌溶液70分鐘。反應完畢後，將混合物蒸發至乾燥。殘餘物在THF/庚烷3:1中結晶，產生白色晶體狀標題化合物(5.5 g, 定量)。 [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.43 (br. s, 2 H), 7.89 (d, *J*=8.28

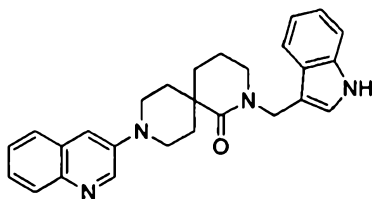
Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J=7.78$  Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 3 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.29-3.19 (m, 2 H), 3.12 (t,  $J=5.77$  Hz, 2 H), 3.07-2.95 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.10 (ddd,  $J=14.24$ , 10.35, 4.02 Hz, 2 H), 1.75-1.59 (m, 4 H), 1.58-1.48 (m, 2 H); LCMS  $R_{tA}=0.88$  min,  $[M+H]^+=452.3$ 。

c) 9-(喹啉-3-基)-2-((1-甲磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



將 2-((1-甲磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮 (100 mg, 0.15 mmol, 含有 1.7 莫耳當量 TFA)、3-溴喹啉 (49 mg, 0.23 mmol)、 $Pd_2dba_3$  (7 mg, 7.7  $\mu$ mol)、第三丁醇酸鈉 (45 mg, 0.46 mmol)、2-(2-二環己基磷烷基苯基)-N,N-二甲基苯胺 (DavePhos, 6.1 mg, 0.015 mmol) 及無水二噁烷 (2 mL) 之混合物置於微波管中，且用氬氣沖洗。密封該管，且在  $100^\circ\text{C}$  下在微波條件下加熱該懸浮液 1 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水及鹽水洗滌並且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (EtOAc/庚烷 3:1) 純化所得棕色油，產生標題化合物 (63 mg, 68%)。[LCMS  $R_{tA}=1.31$  min,  $[M+H]^+=579.2$ ]。

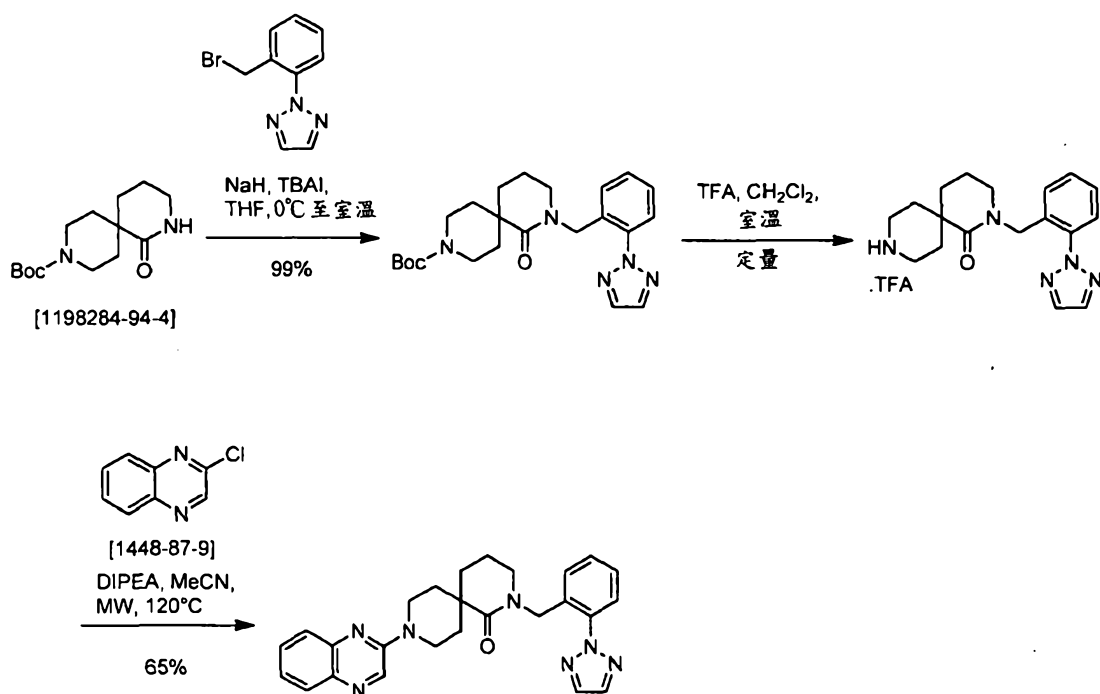
d) 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



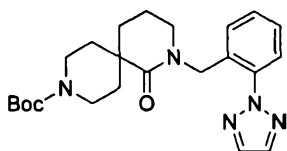
在回流下加熱9-(喹啉-3-基)-2-((1-甲苄磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(60 mg, 0.1 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(150 mg, 0.46 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物18小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌，並且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得標題化合物(31 mg, 71%)。 [<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.94 (br. s., 1 H), 8.86 (d, 1 H), 7.86-7.83 (m, 1 H), 7.77-7.75 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.34 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.77-3.68 (m, 2 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.30-2.19 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H), 1.72-1.63 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 2 H) ; LCMS Rt<sub>A</sub>=1.05 min, [M+H]<sup>+</sup>=425.3]。

方法 N：

實例 49：2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



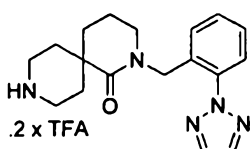
a) 2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯



將NaH(308 mg, 7.69 mmol, 60%於礦物油中)添加至1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁酯[1198284-94-4](1.127 g, 4.08 mmol)、2-(2-(溴甲基)苯基)-2H-1,2,3-三唑(各別地描述為構建嵌段)(1.0 g, 4.16 mmol)及TBAI(78 mg, 0.208 mmol)於THF(30 mL)中之冰冷溶液中。在0°C下攪拌所得混合物1小時。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時。向混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取溶液兩次。用水及鹽水洗滌有機層，過濾且無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑：梯度5%-65%乙酸乙酯/庚烷)純化產物，產生標

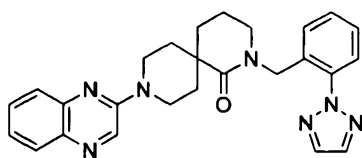
題化合物 (1.77 g, 99%)。 [ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.11 (s, 2 H), 7.61-7.59 (m, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.69-3.65 (m, 2 H), 3.11-3.07 (m, 2 H), 3.03 (br s, 2 H), 1.86-1.72 (m, 6 H), 1.45-1.40 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS  $R_{tA}=1.17$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=426.4$ ]。

**b) 2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(TFA鹽)**



向 2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-1-側氧基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]-十一烷-9-甲酸第三丁酯 (1.76 g, 4.09 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加 TFA (3.15 mL, 40.9 mmol)。在室溫下攪拌溶液 25 分鐘。反應完畢後，將混合物蒸發至乾燥。在高真空下乾燥殘餘物，產生固體狀標題化合物 (2.79 g, 定量)。 [ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.42 (br s, 2 H), 8.11 (s, 2 H), 7.64-7.60 (m, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.24-3.18 (m, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 3.09-2.97 (m, 2 H), 2.13-2.04 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 4 H), 1.65-1.55 (m, 2 H); LCMS  $R_{tA}=0.60$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=326.3$ ]。

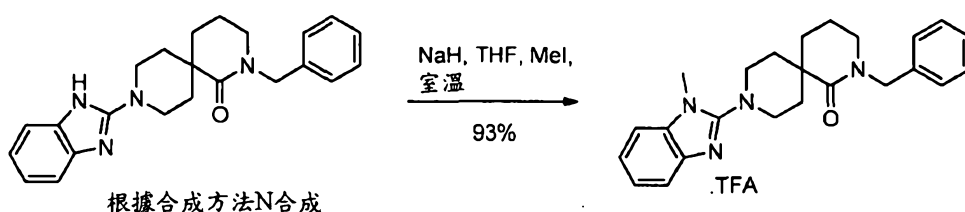
**c) 2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



向 2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(TFA鹽)(200 mg, 0.354 mmol, 含有 2.0 莫耳當量 TFA)及二異丙基乙胺(0.64 mL, 3.61 mmol)於乙腈(1 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-氯喹啉[1448-87-9](121 mg, 0.72 mmol)。在 120°C 下在微波條件下加熱混合物 40 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑: 梯度 10%-100% 乙酸乙酯/庚烷)純化粗混合物, 產生標題化合物(106 mg, 65%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.81 (s, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.59-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.59 (m, 2 H), 7.44-7.55 (m, 2 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 4.54 (br. s, 2 H), 4.19-4.29 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 1.99-2.10 (m, 2 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 1.73-1.83 (m, 2 H), 1.54-1.65 (m, 2 H); LCMS  $R_{tA}=1.16$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=454.4$ 。

#### 方法 O:

**實例 50:** 2-苯甲基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(TFA鹽)



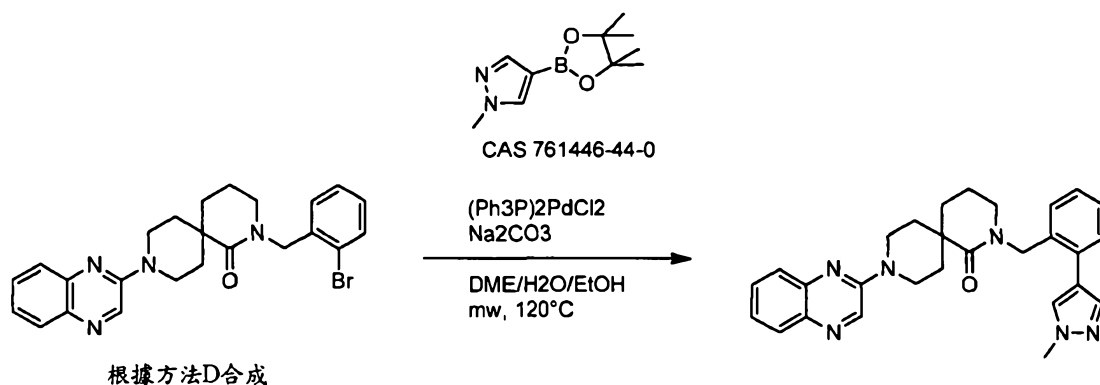
經由如下之甲基化由9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(根據方法N製備)合成標題化合物：

將NaH(5.3 mg, 0.22 mmol, 95%)添加至9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(根據方法N製備)(50 mg, 0.1 mmol)於THF(2 mL)中之冰冷溶液中。在0℃下攪拌所得混合物20分鐘。接著在0℃下添加碘甲烷(0.014 mL, 0.22 mmol)且使反應混合物經18小時之時段升溫至室溫。用HCl 2 N(1 mL)淬滅反應，且在真空中蒸發溶液混合物。藉由製備型逆相LC SunFire C18 OBD 5 mm 30×100 mm以流速50 ml/min，以16 min線性梯度(移動相0.1% TFA/水(A):乙腈(B)梯度)純化產物，產生呈TFA鹽形式之標題化合物(48 mg, 93%)。 [<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.63-1.73 (m, 2 H) 1.74-1.82 (m, 2 H) 1.82-1.93 (m, 2 H) 2.14-2.28 (m, 2 H) 3.15-3.31 (m, 2 H) 3.46-3.62 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.76-3.90 (m, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 7.20 (d, *J*=7.27 Hz, 2 H) 7.22-7.29 (m, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.47 Hz, 2 H) 7.35-7.39 (m, 2 H) 7.43-7.52 (m, 1 H) 7.55-7.69 (m, 1 H) ; LCMS *R*<sub>tB</sub>=1.65, [M+H]<sup>+</sup>=389.2]。

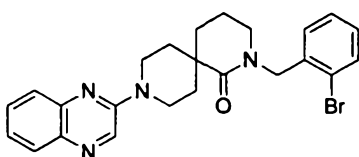
方法P：

實例51：2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



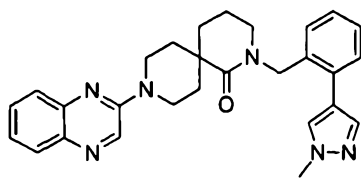


**a) 2-(2-溴苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



根據方法D合成2-(2-溴苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.32-7.41 (m, 2 H), 7.21 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.19-4.31 (m, 2 H), 3.45 (br. t, *J*=10.6, 10.6 Hz, 2 H), 3.25 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 1.89-1.97 (m, 2 H), 1.79-1.89 (m, 2 H), 1.58-1.68 (m, 2 H); LCMS *R*<sub>t</sub>D=2.88 min, [M+H]<sup>+</sup>=465.0/467.0。

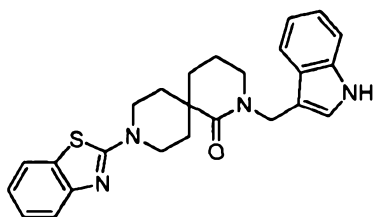
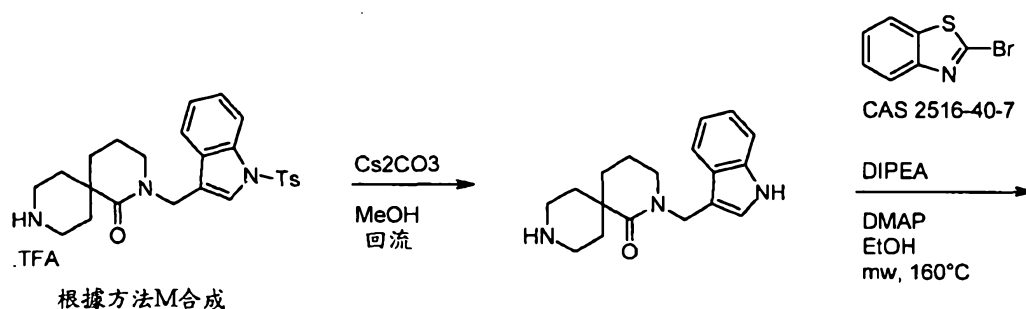
**b) 2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



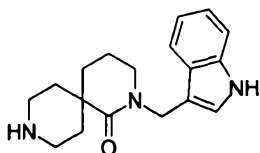
將 2-(2-溴苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(58 mg, 0.11 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡唑[761446-44-0](34 mg, 0.16 mmol)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 及碳酸鈉(39 mg, 0.37 mmol)於溶劑混合物 DME/ $\text{H}_2\text{O}$ /EtOH(2 ml, 7:3:2)中之混合物置於微波管中。密封該管，且在  $120^\circ\text{C}$  下在微波條件下加熱該懸浮液 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。添加甲醇且使混合物通過 PL-硫醇 MP SPE 濾筒(預先用 MeOH 洗滌)過濾並蒸發，獲得 100 mg 黃色油，藉由製備型 HPLC(管柱 Waters Sunfire C18, 5  $\mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 50$  mm, 流速 5 mL/min, 溶劑 A: 水+0.1% TFA; 溶劑 B: 乙腈+0.1% TFA/梯度 5-100% B, 2.5 min)加以純化。用碳酸氫鈉水溶液將含產物之溶離份調節至 pH 7, 且用乙酸乙酯萃取，產生標題化合物(35 mg, 66%)。 [ $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.84 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.54-7.64 (m, 3 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.22-7.31 (m, 2 H), 7.02-7.11 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.22-4.34 (m, 2 H), 3.44 (t,  $J=11.1$  Hz, 2 H), 3.13 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 2.02-2.13 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 2 H), 1.75-1.85 (m, 2 H), 1.61 (d,  $J=13.5$  Hz, 2 H); LCMS  $R_{\text{tC}}=3.11$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=467.2$ ]。

方法 Q:

實例 52：2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



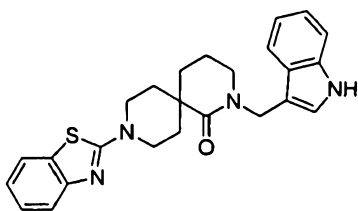
a) 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮



在回流下加熱2-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮(15 g, 23 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (45 g, 139 mmol)於甲醇(170 ml)中之混合物2.5小時。用水稀釋溶液，用飽和碳酸鉀水溶液將pH值調節至7，且用二氯甲烷萃取水相。用鹽水洗滌有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得6.69 g(99%)米色泡沫狀標題化合物，其不經進一步純化。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.91 (br. s., 1 H), 7.48-7.55 (m, 1 H), 7.32 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.24 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.04

(t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.88-6.96 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.10 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 2.71-2.89 (m, 2 H), 2.51-2.69 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.54-1.73 (m, 4 H), 1.25-1.38 (m, 2 H); LCMS  $R_{tC}=2.44$  min,  $[M+H]^+=298.2$ 。

**b) 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮**



向 2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮 (60 mg, 0.20 mmol) 及 2-溴苯并[d]噻唑 [2516-40-7] (56 mg, 0.26 mmol) 於乙醇 (0.7 ml) 中之溶液中添加 DIPEA (176  $\mu$ l, 1.0 mmol) 及 DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol)。在 160 $^{\circ}$ C 下在微波條件下加熱混合物 1.25 小時。蒸發溶劑且藉由急驟層析 (EtOAc/己烷 2:3) 純化殘餘物，產生 51 mg (56%) 淡黃色固體狀標題化合物。 $[^1\text{H NMR (600 MHz, DMSO-}d_6)]$   $\delta$  ppm 10.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.01-7.11 (m, 2 H), 6.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.82-3.96 (m, 2 H), 3.38-3.49 (m, 2 H), 3.17 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 2.06-2.18 (m, 2 H), 1.74-1.84 (m, 2 H), 1.61-1.74 (m, 2 H), 1.53 (d,  $J=13.7$  Hz, 2 H); LCMS  $R_{tC}=2.37$  min,  $[M+H]^+=431.2$ 。

表 1b：式 (I) 化合物

根據各自的合成方法 (SM) D 至 Q 合成實例 (Ex) 53-176。

LCMS：LCMS Rt，[min]，(方法)。

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
53		2-(2-(1,2,5-噁二唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.45 (F)	429.4
54		2-(3-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.41 (F)	464.3
55		2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.36 (F)	437.9
56		2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.35 (F)	473.1
57		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.37 (F)	427.2
58		2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.37 (F)	464.4
59		2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.49 (E)	472.2
60		2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.69 (F)	453.1

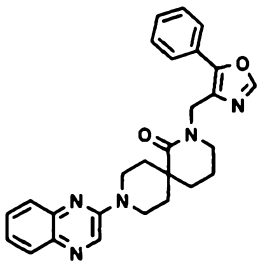
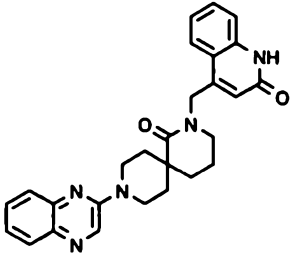
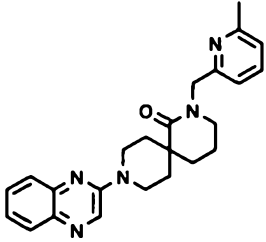
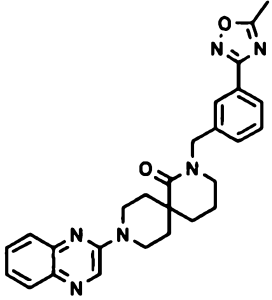
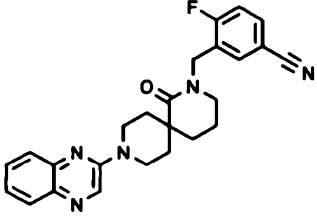
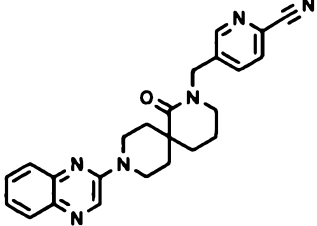
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
61		2-(3-(咪唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.55 (F)	464.7
62		2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.28 (E)	388.1
63		2-(((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.49 (F)	454.1
64		2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.25 (F)	388.1
65		2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.49 (E)	465.2
66		2-(((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.48 (E)	428.2
67		2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.12 (E)	388.1
68		2-(((2-甲基吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.12 (E)	402.1
69		2-(((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.80 (F)	497.9
70		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.26 (F)	426.9

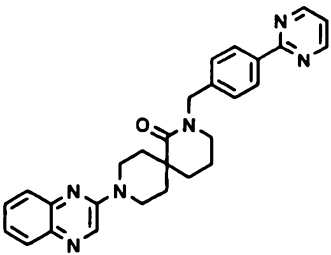
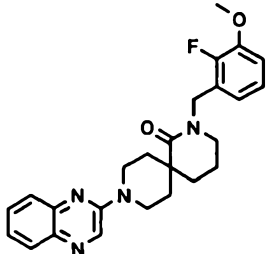
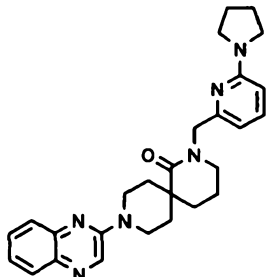
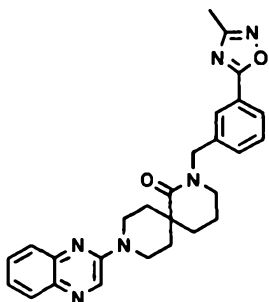
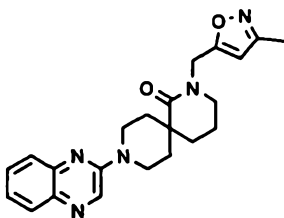
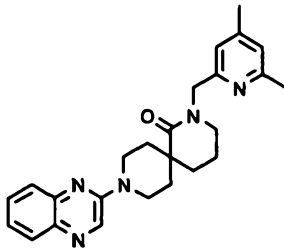
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
71		2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.22 (E)	441.2
72		2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.40 (F)	466.0/ 468.0
73		2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.41 (F)	未發現
74		2-(1-(1H-吲哚-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.60 (F)	439.9
75		2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.54 (F)	428.0
76		2-((2-甲基-2H-吲唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	E <sup>1</sup>	1.44 (E)	440.8
77		2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.59 (E)	428.8
78		2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.42 (F)	421.8
79		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.34 (F)	426.9

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
80		2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.33 (D)	431.2
81		2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.90 (C)	454.2
82		2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.22 (E)	434.1
83		2-((6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.56 (E)	454.2
84		2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.78 (C)	405.2
85		2-(2-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.98 (H)	453.6
86		2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.85 (H)	467.6
87		2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.08 (H)	478.0

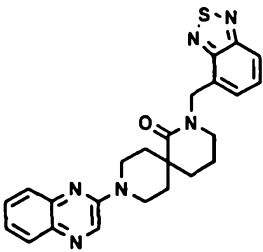
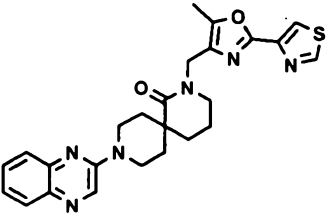
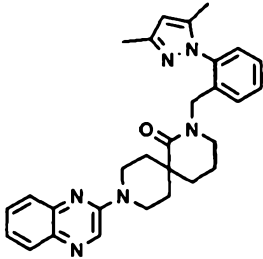
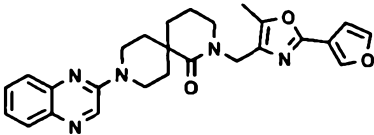
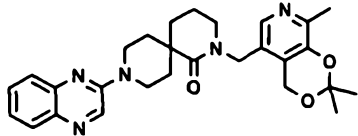
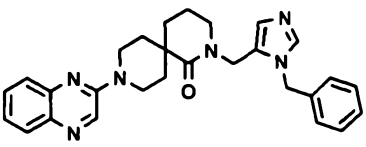
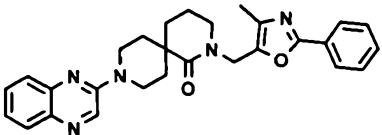
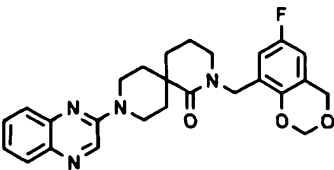


實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
88		2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.90 (H)	392.5
89		2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.98 (H)	433.5
90		9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.00 (H)	456.5
91		2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.89 (H)	448.5
92		3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈	D	0.98 (H)	412.5
93		2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.83 (H)	438.6
94		2-氟-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈	D	1.01 (H)	430.5

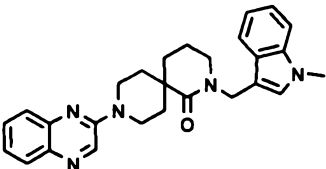
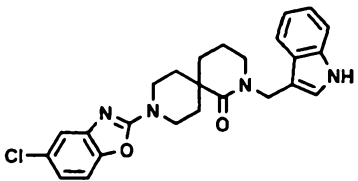
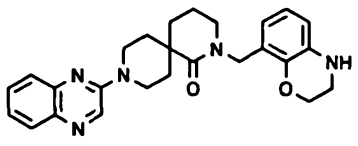
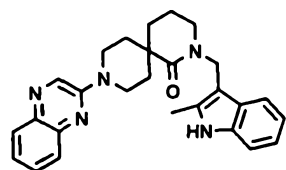
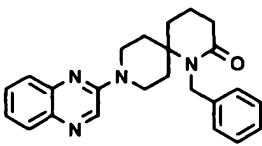
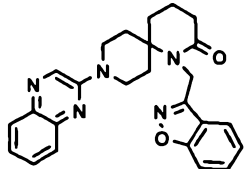
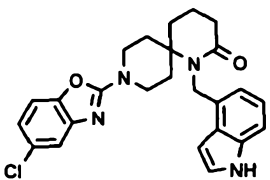
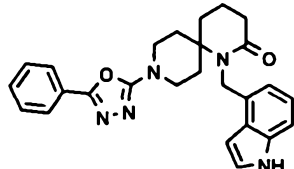
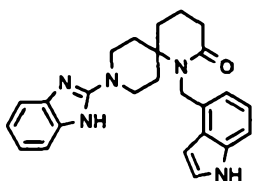
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
95		2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.50 (D)	454.2
96		4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮	D	0.87 (H)	454.6
97		2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.75 (H)	402.5
98		2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.02 (H)	469.6
99		4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈	D	1.00 (H)	430.5
100		5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)2-氨基吡啶	D	0.90 (H)	413.5

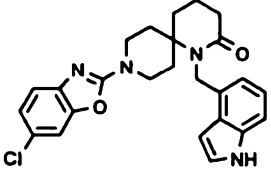
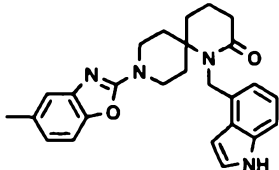
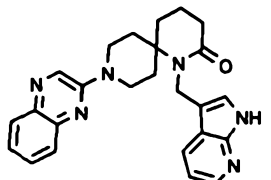
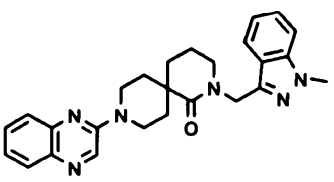
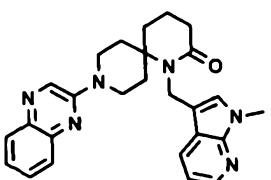
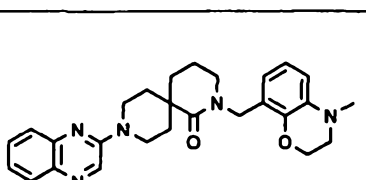
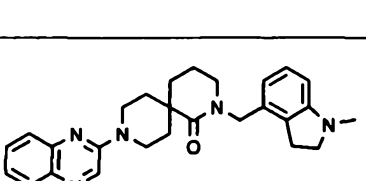
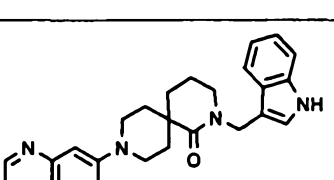
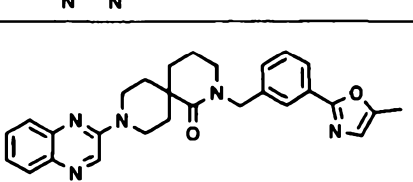
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
101		2-(4-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.98 (H)	465.6
102		2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.02 (H)	435.5
103		2-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.84 (H)	457.6
104		2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.02 (H)	469.6
105		2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.89 (H)	392.5
106		2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.77 (H)	416.5

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
107		2-((1-甲基-1H-咪唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.98 (H)	441.6
108		2-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.97 (H)	441.6
109		2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.93 (H)	469.6
110		2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.80 (H)	453.6
111		2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.82 (H)	483.6
112		2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.83 (H)	483.6

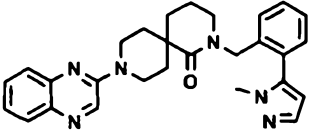
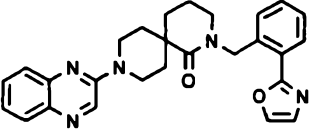
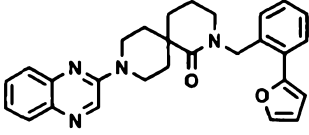
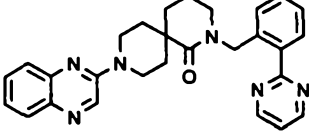
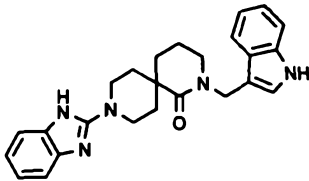
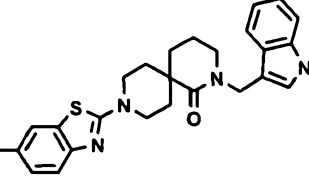
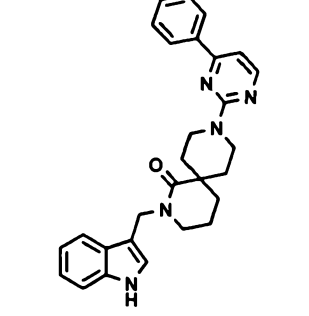
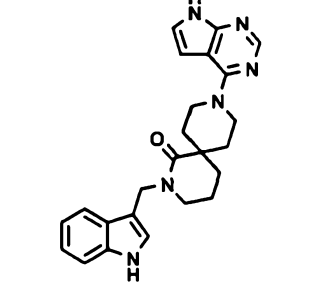
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
113		2-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.02 (H)	445.6
114		2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.90 (H)	475.6
115		2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.00 (H)	481.6
116		2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.36 (D)	458.2
117		9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.71 (C)	488.2
118		2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.72 (C)	467.2
119		2-((4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	3.30 (C)	468.2
120		2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	3.20 (C)	463.2

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
121		2-((1H-吲哚-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.71 (D)	426.2
122		2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	3.00 (C)	455.2
123		2-((1H-吲哚-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	2.31 (D)	426.2
124		2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈	D	3.13 (C)	412.2
125		2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.65 (E)	468.2
126		2-(吲哚啉-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D <sup>2</sup>	0.21 (F)	428.2
127		2-((4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.36 (F)	454.1
128		2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.95 (F)	468.1
129		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.38 (E)	427.2

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
130		2-((1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q <sup>1</sup>	2.80 (D)	440.2
131		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	E	1.73 (E)	449.1
132		2-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	E <sup>3</sup>	1.32 (E)	444.2
133		2-((2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	E	1.61 (F)	440.0
134		1-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	F	1.59 (E)	387.3
135		1-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	F	1.46 (E)	428.1
136		1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	G	1.57 (E)	449.1
137		1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	G	1.29 (F)	442.2
138		1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	G	0.12 (E)	414.1

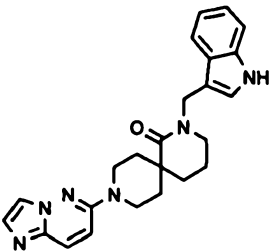
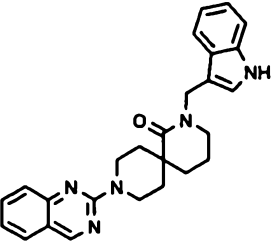
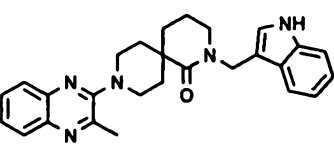
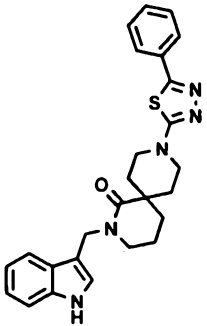
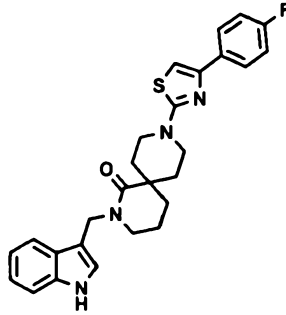
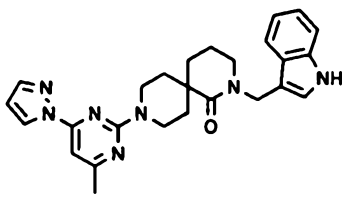
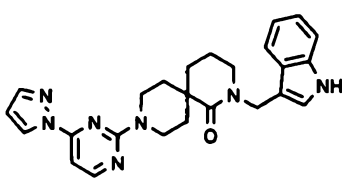
實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
139		1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	G	1.54 (F)	449.0
140		1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	G	1.43 (F)	429.0
141		1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	H	0.28 (E)	427.2
142		2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D <sup>1</sup>	1.82 (F)	441.0
143		1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮	H <sup>4</sup>	0.83 (F)	441.2
144		2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	E <sup>5</sup>	1.66 (E)	458.2
145		2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D <sup>6</sup>	1.79 (F)	442.1
146		2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡啶-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	M	0.87 (A)	427.0
147		2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	N	1.22 (A)	468.5

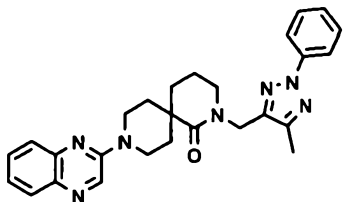
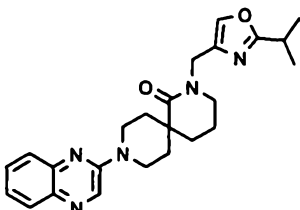


實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
148		2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	P	3.11 (C)	467.2
149		2-(2-(噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	P	3.21 (C)	454.2
150		2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	P	2.96 (D)	453.2
151		2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	P	2.97 (C)	465.2
152		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.75 (A)	414.1
153		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	2.54 (D)	445.2
154		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.13 (I)	452.6
155		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.85 (A)	415.8

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
156		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	2.84 (C)	415.2
157		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.81 (I)	440.6
158		9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.81 (I)	442.5
159		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.82 (I)	444.6
160		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.84 (I)	425.6
161		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.89 (I)	458.6

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
162		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.85 (I)	425.6
163		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.84 (I)	428.6
164		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.88 (I)	439.6
165		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.93 (A)	452.8
166		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.87 (I)	453.6
167		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.05 (A)	427.8

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
168		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.79 (I)	415.5
169		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	0.90 (I)	426.5
170		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.19 (I)	440.6
171		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.18 (I)	458.6
172		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.32 (I)	475.6
173		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.24 (A)	456.4
174		2-((1H-吲哚-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	Q	1.15 (A)	442.4

實例	結構	名稱	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
175		2-((5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	1.80 (E)	468.1
176		2-((2-異propyl噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮	D	0.95 (H)	420.5

<sup>1</sup> 根據所指示之合成方法合成，接著在最後一步中用碘甲烷進行烷基化

<sup>2</sup> 根據合成方法D使用構建嵌段A126合成，接著在最後一步中用TFA去除保護基

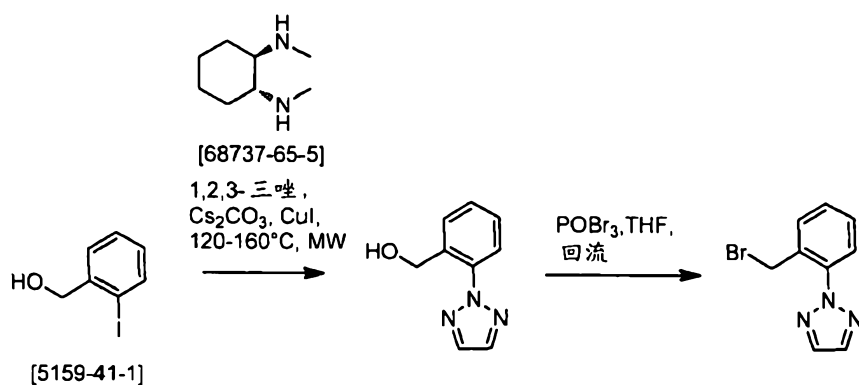
<sup>3</sup> 根據方法E使用N-甲苯磺酰基保護之構建嵌段合成，接著在最後一步中在110℃下於THF:MeOH中用NaOMe去除保護基

<sup>4</sup> 藉由用碘甲烷進行烷基化，由實例141合成

<sup>5</sup> 藉由用碘甲烷進行烷基化，由實例132合成

<sup>6</sup> 藉由用碘甲烷進行烷基化，由實例126合成

構建嵌段K49：2-(2-(溴甲基)苯基)-2H-1,2,3-三唑



a) (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇

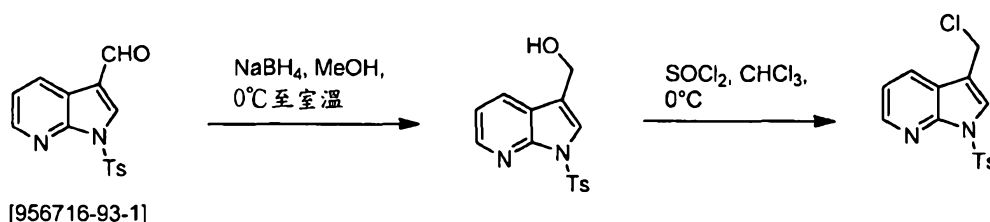
向(2-碘苯基甲醇[5159-41-1])(1.50 g, 6.41 mmol)、1*H*-1,2,3-三唑(0.797 g, 11.54 mmol)、反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺[68737-65-5](0.091 g, 0.641 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.76 g, 11.54 mmol)於DMF(15 mL)中之混合物中添加CuI(0.61 g, 3.20 mmol), 且在微波中在120°C下攪拌反應混合物20分鐘, 且在160°C下攪拌15分鐘。將反應混合物冷卻至室溫並過濾以移除固體。在減壓下濃縮濾液。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑: 梯度10%-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物, 產生標題化合物(1.46 g, 64%)。 [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.10 (s, 2 H), 7.74 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.03, 1.25 Hz, 1 H), 7.52 (td, *J*=7.53, 1.25 Hz, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 5.26 (t, *J*=5.40 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H); LCMS *R*<sub>tA</sub>=0.68, [M+H]<sup>+</sup>=176.1]。

**b) 2-(2-(溴甲基)苯基)-2*H*-1,2,3-三唑**

向(2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇(37 mg, 0.209 mmol)於THF(1 mL)中之經攪拌溶液中添加PBr<sub>3</sub>(0.024 mL, 0.251 mmol), 且在70°C下加熱混合物20分鐘。將混合物冷卻至室溫, 傾入飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中, 且用二氯甲烷(2×)萃取。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑: 梯度10%-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物, 產生標題化合物(28 mg, 54%)。 [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.17 (s, 2 H), 7.69 (ddd, *J*=7.59, 3.58, 1.63 Hz, 2 H), 7.53 (dq, *J*=14.74, 7.51, 7.51, 7.51, 1.63 Hz, 2 H), 4.96 (s, 2 H);

LCMS  $R_{tA}=1.02$ ,  $[M+H]^+=238.2/240.2$ 。

構建嵌段 A57：3-(氯甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



**a) (1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇**

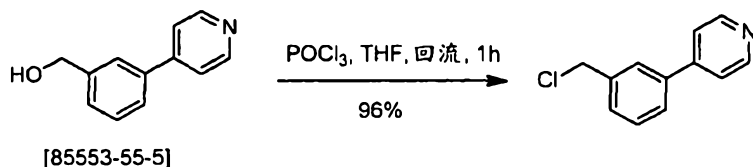
在 0°C 下向 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 [956716-93-1] (2.0 g, 6.66 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之經攪拌溶液中逐份添加  $\text{NaBH}_4$  (0.756 g, 20 mmol)。接著，使混合物升溫至室溫並攪拌 18 小時。在減壓下蒸發甲醇且向經攪拌之殘餘物中添加水。濾出所得沈澱物，且在真空下乾燥，產生白色固體狀標題化合物 (1.6 g, 80%)。 [ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 三氯甲烷- $d$ )  $\delta$  ppm 8.45 (dd,  $J=4.8, 3.2$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.96 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.20 (dd,  $J=7.6, 4.8$  Hz, 1 H), 4.83 (d,  $J=5.2$  Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.73 (t,  $J=5.2$  Hz, 1 H)；LCMS  $R_{tE}=0.85$ ,  $[M+H]^+=302.8$ ]。

**b) 3-(氯甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**

在 0°C 下向 (1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 甲醇 (100 mg, 0.331 mmol) 於 THF (5 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加  $\text{POCl}_3$  (76.2 mg, 0.496 mmol) 且攪拌 15 分鐘，接著回流 2 小時。接著用飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液淬滅反應混合物

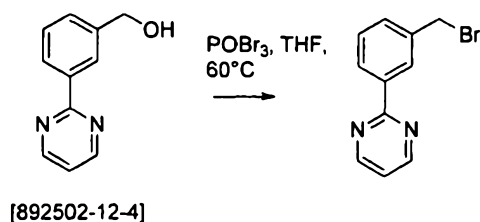
且用乙酸乙酯萃取(2×)。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並在45℃下在減壓下濃縮。獲得固體狀標題化合物(80 mg, 76%)。此化合物由於不穩定性而立即用於下一步驟中。[LCMS Rt<sub>E</sub>=1.75, [M+H]<sup>+</sup>=320.7]。

**構建嵌段 A58：4-(3-(氯甲基)苯基)吡啶**



在0℃下向(3-(吡啶-4-基)苯基)甲醇[85553-55-5](200 mg, 1.08 mmol)於THF(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加POCl<sub>3</sub>(215 mg, 1.40 mmol)，且攪拌15分鐘，接著回流1小時。接著用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取(2×50 mL)。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在45℃下在減壓下濃縮，產生標題化合物(212 mg, 97%)。[LCMS Rt<sub>F</sub>=0.35 min, [M+H]<sup>+</sup>=203.9]。

**構建嵌段 A61：2-(3-(溴甲基)苯基)嘧啶**

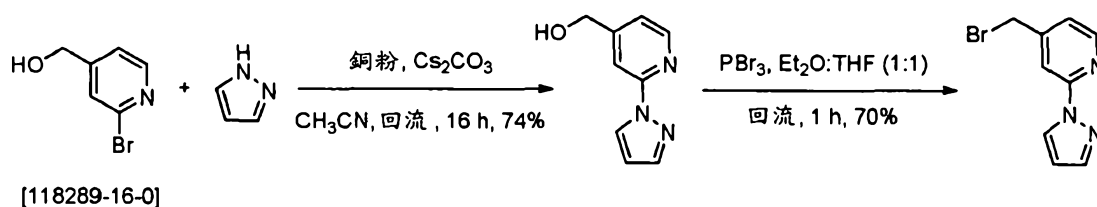


向(3-(嘧啶-2-基)苯基)甲醇[892502-12-4](2.48 g, 12.92 mmol)於THF(25 mL)中之經攪拌溶液中添加POBr<sub>3</sub>(4.81 g, 16.79 mmol)且在60℃下加熱混合物90分鐘。將混合物冷卻至室溫，傾入飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中，且用乙酸乙酯



萃取(2×)。所合併之有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑：梯度5%-40%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，產生標題化合物(2.59 g, 80%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.92 (d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 8.48 (t, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.32 (dt, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H); LCMS *R*<sub>tA</sub>=1.04, [M+H]<sup>+</sup>=249.2/251.2]。

#### 構建嵌段 A63：4-(溴甲基)-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶



##### a) (2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲醇

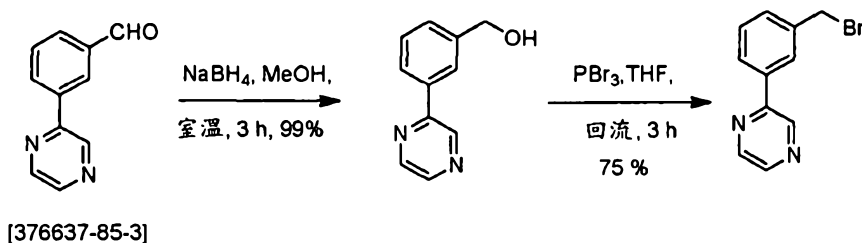
在回流下將(2-溴吡啶-4-基)甲醇[118289-16-0](370 mg, 2.00 mmol)、1H-吡唑(204 mg, 3.00 mmol)、Cu粉末(26 mg, 0.40 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.30 g, 4.00 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發有機層。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑：50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，產生標題化合物(260 mg, 74%)。[LCMS *R*<sub>tF</sub>=0.31 min, [M+H]<sup>+</sup>=176.1]。

##### b) 4-(溴甲基)-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶

在0°C下向(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲醇(175 mg,

1.00 mmol)於乙醚(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加  $\text{PBr}_3$ (0.11 mL, 1.00 mmol)。接著向所得白色沈澱物中添加 THF(5 mL)且在  $65^\circ\text{C}$  下加熱混合物1小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(5 mL)稀釋，且傾入飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(5 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯( $2 \times 5$  mL)萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，產生標題化合物(165 mg, 70%)。[LCMS  $\text{Rt}_E=1.33$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=237.9/239.9$ ]。

**構建嵌段 A65：2-(3-(溴甲基)苯基)吡嗪**



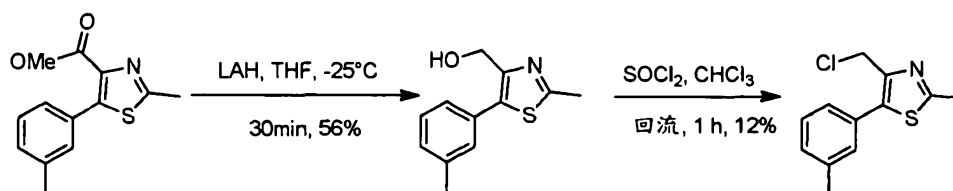
**a) (3-(吡嗪-2-基)苯基)甲醇**

在  $0^\circ\text{C}$  下向 3-(吡嗪-2-基)苯甲醛[376637-85-3](200 mg, 1.09 mmol)於甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加  $\text{NaBH}_4$ (82 mg, 2.17 mmol)，且攪拌10分鐘。接著使混合物升溫至室溫，並攪拌3小時。在  $45^\circ\text{C}$  下，在減壓下濃縮混合物，添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液且用乙酸乙酯萃取( $2 \times 5$  mL)。用鹽水洗滌所合併之有機層，且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，產生液體狀標題化合物(200 mg, 99%)。[LCMS  $\text{Rt}_E=0.20$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=187.0$ ；TLC  $\text{R}_f=0.26$ (乙酸乙酯/己烷 50:50)]。

**b) 2-(3-(溴甲基)苯基)吡嗪**

在 0°C 下向 (3-(吡嗪-2-基)苯基) 甲醇 (200 mg, 1.08 mmol) 於 THF (5 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加  $\text{PBr}_3$  (349 mg, 1.29 mmol), 且攪拌 10 分鐘。接著使反應混合物回流 3 小時。使混合物冷卻至室溫, 傾入冰冷的飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ((5 mL) 中且用乙酸乙酯萃取 (2×)。用鹽水洗滌所合併之有機層, 且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 產生標題化合物 (200 mg, 75%)。[TLC  $R_f$ =0.54 (乙酸乙酯/己烷 50:50)]。

#### 構建嵌段 A69: 4-(氯甲基)-2-甲基-5-間甲苯基噻唑



#### a) (2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基) 甲醇

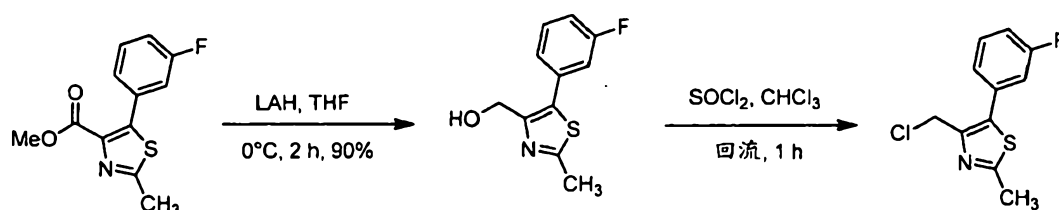
在 -25°C 下向氫化鋁鋰 (139 mg, 3.64 mmol) 於 THF (5 mL) 中之經攪拌懸浮液中添加 2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-甲酸甲酯 [1007873-98-4] (600 mg, 2.43 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液且攪拌 30 分鐘。接著逐滴添加水 (5 mL) 且用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析 (溶離劑: 50% 乙酸乙酯/己烷) 純化殘餘物, 產生標題化合物 (300 mg, 56%)。[LCMS  $R_{tF}$ =0.32 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+=219.9$ ; TLC  $R_f$ =0.20 (甲醇/三氯甲烷 10:90)]。

#### b) 4-(氯甲基)-2-甲基-5-間甲苯基噻唑

在室溫下向 (2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基) 甲醇 (300

mg, 1.37 mmol)於三氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(162 mg, 1.37 mmol)且攪拌30分鐘，接著回流1小時。使反應混合物冷卻至室溫且直接吸附於矽膠(10 g)上。隨後進行急驟管柱層析(溶離劑：7%乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(40 mg, 12%)。[LCMS  $R_{tF}=1.70$  min,  $[M+H]^+=238.0$ ；TLC  $R_f=0.54$ (甲醇/三氯甲烷 10:90)]。

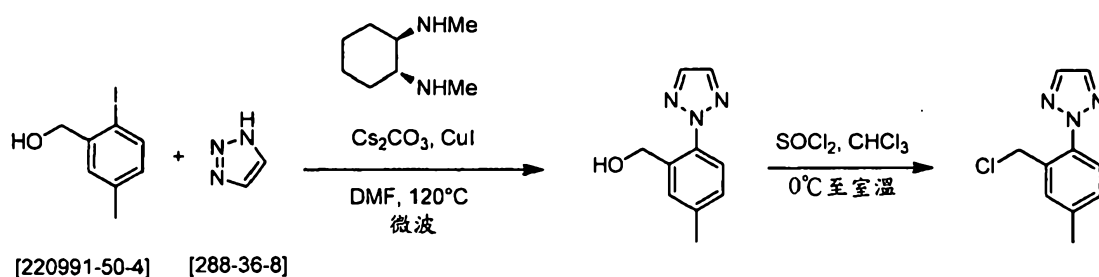
#### 構建嵌段 A73：4-(氯甲基)-5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑



類似於構建嵌段 A32，由 5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-甲酸甲酯 [1007874-04-5] 以兩個步驟合成標題化合物。

[TLC  $R_f=0.57$ (甲醇/三氯甲烷 10:90)]。

#### 構建嵌段 A125：2-(2-(氯甲基)-4-甲基苯基)-2H-1,2,3-三唑



##### a) (5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇

類似於關於構建嵌段 K11 所述之程序，由 (2-碘-5-甲基苯基) 甲醇 [220991-50-4] 及 1H-1,2,3-三唑合成標題化合物。

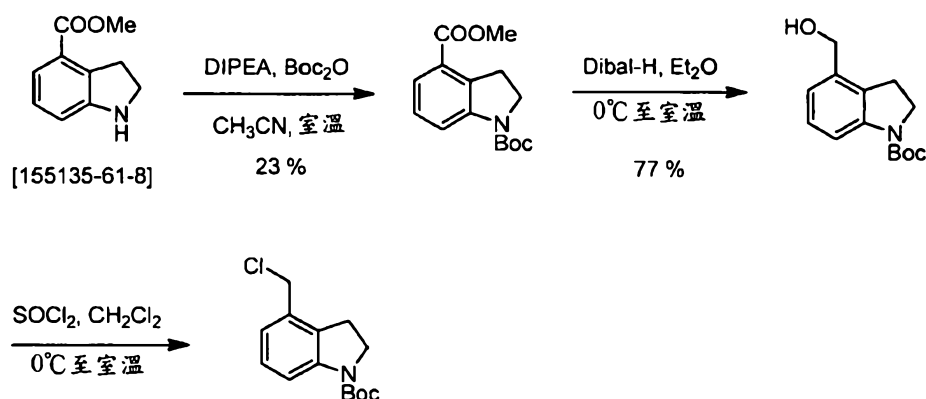
[LCMS  $R_{tE}=0.47$  min,  $[M-H_2O+H]^+=172.1$ ；TLC  $R_f=0.27$ (乙

酸乙酯/己烷30:70)]。

**b) 2-(2-(氯甲基)-4-甲基苯基-2H-1,2,3-三唑**

在0°C下向(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇(100 mg, 0.53 mmol)於三氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(76 mg, 0.63 mmol)且攪拌1小時。接著使混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)且用乙酸乙酯萃取(2×)。用鹽水洗滌所合併之有機層且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，產生標題化合物(100 mg, 91%)。[TLC R<sub>f</sub>=0.59(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

**構建嵌段A126：4-(氯甲基)吲哚啉-1-甲酸第三丁酯**



**a) 吲哚啉-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯**

向吲哚啉-4-甲酸甲酯[155135-61-8](1.2 g, 6.78 mmol)於乙腈(60 mL)中之經攪拌溶液中添加Boc<sub>2</sub>O(1.87 mL, 8.14 mmol)及DMAP(166 mg, 1.36 mmol)且在室溫下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物。添加水(30 mL)且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管

柱層析(溶離劑：2%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生標題化合物(430 mg，23%)。[LCMS  $R_{tE}=1.86$  min,  $[M-Boc+H]^+=178.1$ ；TLC  $R_f=0.64$ (乙酸乙酯/己烷20:80)]。

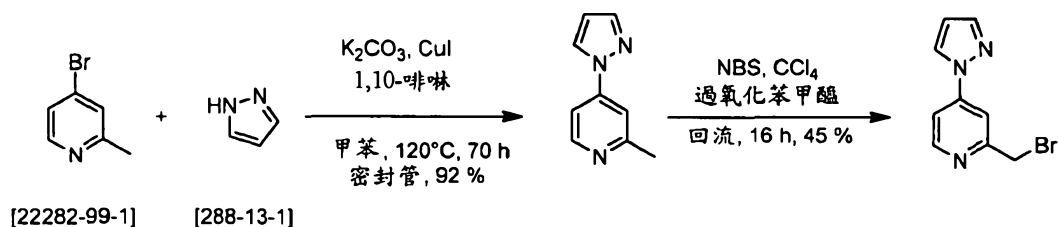
**b) 4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯**

向4-甲基吡啶-1,4-二甲酸甲酯1-第三丁酯(330 mg，1.19 mmol)於乙醚(5 mL)中之經攪拌溶液中添加二異丁基氫化鋁(2.97 mL，2.97 mmol，1 M於甲苯中)且在室溫下攪拌16小時。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取(2×)。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：15%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生標題化合物(230 mg，77%)。[LCMS  $R_{tE}=1.32$  min,  $[M-Boc+H]^+=150.1$ ；TLC  $R_f=0.21$ (乙酸乙酯/己烷30:70)]。

**c) 4-(氯甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯**

在0℃下向4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(230 mg，0.92 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(0.123 mL，1.02 mmol)且攪拌1小時。接著使混合物升溫至室溫，並攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且在高真空下乾燥，產生標題化合物(217 mg，粗產物)。該化合物直接用於下一步驟。[TLC  $R_f=0.86$ (乙酸乙酯/己烷20:80)]。

**構建嵌段A127：2-(溴甲基)-4-(1H-吡啶-1-基)吡啶**



### a) 2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶

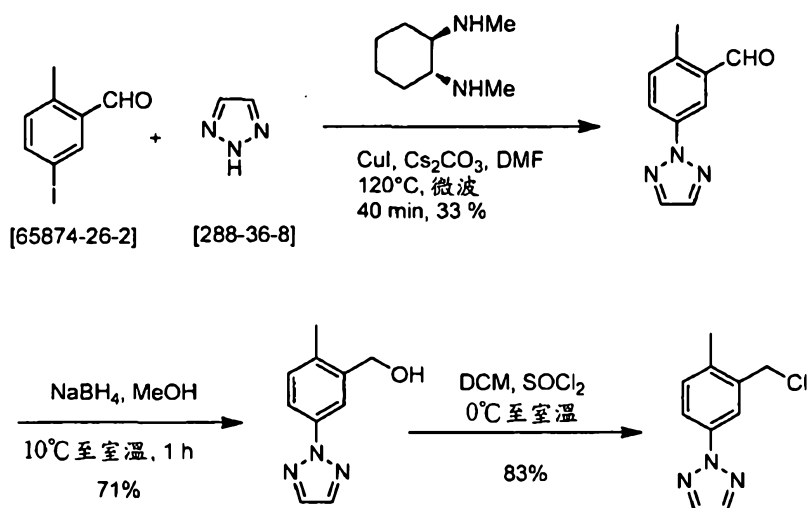
在密封管中，向4-溴-2-甲基吡啶[22282-99-1](350 mg，2.05 mmol)、1H-吡唑(140 mg，2.05 mmol)、1,10-啡啉(74 mg，0.41 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(567 mg，4.1 mmol)於甲苯(2 mL)中之混合物中添加CuI(19 mg，0.1 mmol)且在120°C下加熱反應混合物70小時。使反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(150 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：30%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生標題化合物(300 mg，92%)。 [<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.53 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 6.52 (t, 1 H), 2.62 (s, 3 H); TLC R<sub>f</sub>=0.28(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

### b) 2-(溴甲基)-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶

向2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶(300 mg，1.9 mmol)於CCl<sub>4</sub>(25 mL)中之經攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(304 mg，1.71 mmol)及過氧化苯甲醯(23 mg，0.09 mmol)且加熱至回流，持續16小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾沈澱之丁二醯亞胺。使濾液吸附於矽膠上且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：5%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生標題化合物(100 mg，45%)。 [TLC R<sub>f</sub>=

0.34(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

構建嵌段A128：2-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-2H-1,2,3-三唑



**a) 2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛**

類似於關於構建嵌段K49所述之程序，由5-碘-2-甲基苯甲醛 [65874-26-2] 及 1H-1,2,3-三唑合成標題化合物。

[TLC  $R_f$ =0.34(乙酸乙酯/己烷5:95)]。

**b) (2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇**

在  $10^\circ\text{C}$  下向 2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛 (140 mg, 0.75 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之經攪拌溶液中添加  $\text{NaBH}_4$  (42 mg, 1.1 mmol)，且攪拌 10 分鐘。接著使混合物升溫至室溫且攪拌 1 小時。用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (0.3 mL) 淬滅混合物，且經 hyflow 過濾。濾液經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：30% 乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生標題化合物 (100 mg, 71%)。[TLC  $R_f$ =0.18(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

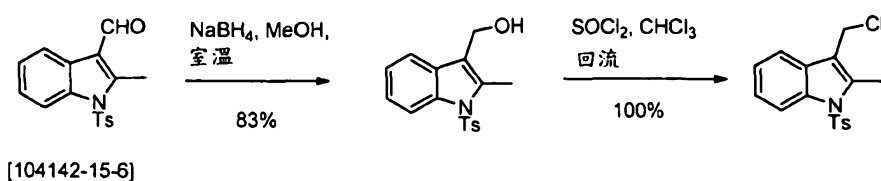
**c) 2-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-2H-1,2,3-三唑**

在  $0^\circ\text{C}$  下向 (2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲醇 (100



mg, 0.53 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(155 mg, 1.3 mmol)且攪拌1小時。接著使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。在室溫下，在減壓下濃縮反應混合物且在高真空下乾燥，產生標題化合物(90 mg, 83%)。該化合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。[TLC  $R_f$ =0.66(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

**構建嵌段B133：3-(氯甲基)-2-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚**



**a) (2-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲醇**

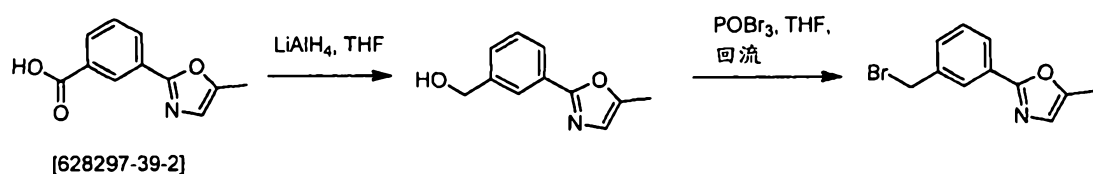
在 0°C 下向 2-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-3-甲醛 [104142-15-6](1.2 g, 3.83 mmol)於甲醇(40 mL)中之經攪拌溶液中添加 NaBH<sub>4</sub>(145 mg, 3.83 mmol)，且攪拌10分鐘。接著使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。在 45°C 下，在減壓下濃縮混合物，添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液且用乙酸乙酯萃取(2×)。用水、鹽水洗滌所合併之有機層且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。過濾有機層且在減壓下濃縮，產生淡黃色液體狀標題化合物(1.0 g, 83%)。[TLC  $R_f$ =0.16(乙酸乙酯/己烷30:70)]。

**b) 3-(氯甲基)-2-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚**

在 0°C 下向 (2-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-3-基)甲醇 (500 mg, 1.59 mmol)於三氯甲烷(20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(0.23 mL, 3.18 mmol)且攪拌10分

鐘。接著在回流下加熱混合物3.5小時。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙醚中，且在減壓下蒸發至乾燥，產生標題化合物(550 mg，定量)。該化合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。[TLC  $R_f$ =0.58(乙酸乙酯/己烷20:80)]。

**構建嵌段K147：2-(3-(溴甲基)苯基)-5-甲基噁唑**



**a) (3-(5-甲基噁唑-2-基)苯基)甲醇**

在25°C下向 $\text{LiAlH}_4$ (0.29 g, 7.41 mmol)於THF(12 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加3-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酸[628297-39-2](1.21 g, 5.84 mmol)於THF(3 mL)中之溶液(放熱)且在35°C下攪拌混合物30分鐘。將混合物傾入1 N HCl水溶液中且用乙酸乙酯萃取(2×)。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑：梯度10%-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，產生標題化合物(0.88 g, 80%)。[ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 三氯甲烷- $d$ )  $\delta$  ppm 8.00 (s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 1 H), 7.42 (d,  $J$ =4.8 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.75 (br. s., 2 H), 2.39 (s, 3 H); LCMS  $R_{tA}$ =0.75,  $[\text{M}+\text{H}]^+=190.1$ ]。

**b) 2-(3-(溴甲基)苯基)-5-甲基噁唑**

在5°C下向(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯基)甲醇(0.79 g, 4.13

mmol) 於 THF(15 mL) 中之經攪拌溶液中逐份添加 POBr<sub>3</sub>(1.93 g, 6.61 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，接著在 60°C 下加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫，傾入飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中，且用 TBME 萃取(2×)。所合併之有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析經矽膠(溶離劑：梯度 5%-40% 乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，產生標題化合物(0.88 g, 84%)。 [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.01-8.07 (m, 1 H), 7.93 (ddd, *J*=6.7, 2.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 6.85 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 2.41 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H); LCMS R<sub>tA</sub>=1.10, [M+H]<sup>+</sup>=252.1/254.1]。

#### 放射性配位體結合檢定(實例 1 至 38)

對於粗細胞膜製劑，用 HEPES(10 mM, pH 7.5)洗滌表現人類食慾激素 1 受體或人類食慾激素 2 受體之細胞(CHO, 中國倉鼠卵巢；或 HEK, 人胚腎)，用相同緩衝液使其自培養板脫離，且在 4°C 下以 2500×*g* 離心 5 分鐘。細胞集結粒儲存在 -80°C 下或直接使用。實驗前，藉由用 Polytron 勻漿器以 50 Hz 均質化 20 秒來將細胞膜再懸浮於結合檢定緩衝液(10 mM HEPES, 0.5%(w/v)牛血清白蛋白, pH 7.5)中。細胞膜亦可按購自供應商之原樣使用。

在初始飽和實驗(為了計算 B<sub>max</sub>)中，在存在或不存在食慾激素 A(1 μM, 50 μl)的情況下，將細胞勻漿(150 μl)與 25-300 pM 放射性配位體([<sup>125</sup>I]食慾激素 A, 50 μl)(8 種濃度、一式三份)一起培育，以確定非特異性結合。量測結

合放射能，且用程式XLFIT或Graphpad Prism分析資料。  
根據Bradford/BioRad蛋白質檢定套組測定蛋白質濃度。

在競爭實驗中，在室溫下，在檢定緩衝液(10 mM HEPES(pH 7.5)、0.5%(w/v)牛血清白蛋白、5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1 mM  $\text{CaCl}_2$ 及tween 0.05%)中將細胞勻漿(150  $\mu\text{l}$ )與約100 pM放射性配位體( $[^{125}\text{I}]$ 食慾激素A，2100 Ci/mmol，50  $\mu\text{l}$ )一起，且與不同濃度之本發明化合物(50  $\mu\text{l}$ )(一式三份)一起培育1小時；在食慾激素A(1  $\mu\text{M}$ )存在下測定非特異性結合。藉由真空過濾終止反應，用冰冷的洗滌緩衝液(Tris-HCl，pH 7.4/10 mM，含154 mM NaCl)洗滌3次。競爭資料在表2中表示為 $K_d[\mu\text{M}]$ 。

#### 放射性配位體結合檢定(實例39至176)

對於粗細胞膜製劑，用HEPES(10 mM，pH 7.5)洗滌表現人類食慾激素1受體或人類食慾激素2受體之細胞(CHO，中國倉鼠卵巢；或HEK，人胚腎)，用相同緩衝液使其自培養板脫離，且在4°C下以2500×g離心5分鐘。細胞集結粒儲存在-80°C下或直接使用。實驗前，藉由用Polytron勻漿器以50 Hz均質化20秒來將細胞膜再懸浮於結合檢定緩衝液(10 mM HEPES，0.5%(w/v)牛血清白蛋白，pH 7.5)中。細胞膜亦可按購自供應商之原樣使用。

在初始飽和實驗(為了計算 $K_d$ 及 $B_{\text{max}}$ )中，在存在或不存在阿莫倫特(almorexant)(10  $\mu\text{M}$ ，50  $\mu\text{l}$ )的情況下，將細胞勻漿(150  $\mu\text{l}$ )與0.1至15 nM放射性配位體( $[^3\text{H}]$ -SB649868，50  $\mu\text{l}$ )(8種濃度、一式三份)一起培育，以確定

非特異性結合。量測結合放射能，且用程式 XLFIT 或 Graphpad Prism 分析資料。根據 Bradford/BioRad 蛋白質檢定套組測定蛋白質濃度。

在競爭實驗中，在室溫下，在檢定緩衝液 (10 mM HEPES (pH 7.5)、0.5% (w/v) 牛血清白蛋白、5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1 mM  $\text{CaCl}_2$  及 tween 0.05%) 中將細胞勻漿 (150  $\mu\text{l}$ ) 與約 1 nM 放射性配位體 ( $[^3\text{H}]$ -SB649868, 66 Ci/mmol, 50  $\mu\text{l}$ ) 一起，且與不同濃度之本發明化合物 (50  $\mu\text{l}$ ) (一式三份) 一起培育 1 小時；在阿莫倫特 (10  $\mu\text{M}$ ) 存在下測定非特異性結合。藉由真空過濾終止反應，用冰冷的洗滌緩衝液 (Tris-HCl, pH 7.4/10 mM, 含 154 mM NaCl) 洗滌 3 次。競爭資料在表 2 中表示為  $K_d[\mu\text{M}]$ 。

#### 細胞中之鈣積聚 (FLIPR)：

將表現人類食慾激素 1 受體或人類食慾激素 2 受體之細胞以 8,000 個細胞/孔接種於 384 孔黑壁透明底的經聚-D-離胺酸塗佈之板中。在 24 小時後，移除培養基，且用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌細胞一次，並且在含有牛血清白蛋白 (1% w/v) 之檢定緩衝液 (130 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.8 mM  $\text{CaCl}_2$ 、0.8 mM  $\text{MgSO}_4$ 、0.9 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、25 mM 葡萄糖、20 mM HEPES, pH 7.4) 中去除血清隔夜。

在實驗當天，用含有  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性螢光染料 Fluo4-AM (2  $\mu\text{M}$ ) 及丙磺舒 (0.1 mM) 之檢定緩衝液處理接種於黑色板中之細胞。1 小時後，用含有丙磺舒 (0.1 mM) 之檢定緩衝液，使用多板式洗滌器洗滌板兩次並再懸浮於該檢定緩衝

液中。將板置於 FLIPR II(Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)中，且量測基線螢光(螢光單位FLU)(量測5次，各2秒；雷射激發488 nm，0.6-1 W，CCD相機曝光0.4秒)，接著添加單獨緩衝液(基本)或含有測試化合物(單獨式I化合物、單獨促效劑，或在存在不同濃度之式I化合物下的促效劑)之緩衝液。接著繼續每1秒進行螢光量測，持續120秒，接著每4秒進行螢光量測，持續240秒。

該等量測通常以兩個次序進行：

在第一輪中，單獨測試式I化合物，以確定其不顯示任何/任何顯著的促效劑活性。通常在 $10^{-9}$  M至 $10^{-5}$  M之濃度範圍內測試式I化合物。

在第二輪中，進行1小時後(使其達成平衡)，在不存在(校正曲線，食慾激素A促效劑對照物)或存在式I化合物之情況下測試食慾激素A，以確定拮抗作用。

抑制作用數據以 $K_d[\mu\text{M}]$ 示於表2中，藉由Cheng及Prusoff修正加以換算( $K_d = IC_{50} / (1 + (L / EC_{50}))$ )，其中 $IC_{50}$ 為在濃度反應抑制曲線中所確定之50%抑制值， $EC_{50}$ 為在濃度反應曲線中所確定之食慾激素A之最大活化濃度之一半值，且L為用於抑制實驗之食慾激素A之濃度，該實驗以低於最大濃度之食慾激素A，在存在多達8種漸增濃度之式I化合物下進行。

抑制作用數據亦以在10  $\mu\text{M}$ 式I化合物之濃度下所量測之抑制%值示於表2中。

表 2 :

實例	FLIPR hOx1R K <sub>i</sub> [μM]	FLIPR hOx2R K <sub>i</sub> [μM]	結合hOx1R K <sub>d</sub> [μM]	結合hOx2R K <sub>d</sub> [μM]
1	0.314	0.030	0.374	0.042
2	0.482	0.030	0.360	0.034
3	0.474	0.063	0.630	0.130
4	1.360	0.046	2.061	0.121
5	0.083	0.022	0.426	0.098
6	1.481	0.371	1.306	0.300
7	n.d.	n.d.	>10	9.870
8	1.222	0.399	2.326	0.585
9	0.904	0.035	2.350	0.413
10	0 <sup>a</sup>	1.067	3.355	0.439
11	2.455	0.126	>10	0.755
12	n.d.	n.d.	>10	6.101
13	0.365	0.035	0.776	0.062
14	0.948	0.112	1.378	0.211
15	1.381	0.155	1.395	0.288
16	1.193	0.113	n.d.	n.d.
17	1.723	0.247	n.d.	n.d.
18	3 <sup>a</sup>	0.782	n.d.	n.d.
19	12 <sup>a</sup>	0.495	n.d.	n.d.
20	0.945	0.205	n.d.	n.d.
21	1.760	0.213	3.279	0.211
22	0.518	0.051	1.318	0.059
23	2.739	0.280	4.481	1.094
24	n.d.	n.d.	>10	5.240
25	n.d.	n.d.	5.250	3.210
26	0.614	0.168	n.d.	n.d.
27	0.740	0.084	0.702	0.169
28	33 <sup>a</sup>	0.160	n.d.	n.d.
29	1.696	0.614	n.d.	n.d.
30	17 <sup>a</sup>	33 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
31	3.691	1.176	n.d.	n.d.
32	1.281	0.138	n.d.	n.d.
33	2.361	0.282	n.d.	n.d.
34	1.563	0.088	4.318	0.181
35	26 <sup>a</sup>	0.272	n.d.	n.d.
36	0.591	0.197	n.d.	n.d.
37	8 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
38	0.013	0.001	0.017	0.007
39	1.424	0.025	2.771	0.243
40	1.020	0.098	n.d.	n.d.
41	0.077	0.016	0.100 <sup>b</sup>	0.036 <sup>b</sup>
42	0.020	0.003	0.036 <sup>b</sup>	0.012 <sup>b</sup>
43	0.236	0.047	0.205	0.196
44	0.064	0.048	0.056	0.125

實例	FLIPR hOx1R K <sub>i</sub> [μM]	FLIPR hOx2R K <sub>i</sub> [μM]	結合hOx1R K <sub>d</sub> [μM]	結合hOx2R K <sub>d</sub> [μM]
45	19 <sup>a</sup>	43 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
46	1.095	0.247	1.286	0.473
47	0.159	0.013	0.318	0.034
48	1.036	0.032	1.839	0.147
49	2.113	0.039	3.255	0.115
50	n.d.	n.d.	>10 <sup>b</sup>	>10 <sup>b</sup>
51	57 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
52	1.362	0.178	n.d.	n.d.
53	37 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
54	0.420	0.047	0.634 <sup>b</sup>	0.175 <sup>b</sup>
55	0.932	0.151	n.d.	n.d.
56	2.038	0.483	n.d.	n.d.
57	1.034	0.092	0.959 <sup>b</sup>	0.159 <sup>b</sup>
58	0.570	0.217	n.d.	n.d.
59	12 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
60	0.391	0.049	0.728	0.191
61	0.373	0.062	2.046	0.395
62	29 <sup>a</sup>	0.833	n.d.	n.d.
63	0.900	0.083	3.819	0.903
64	32 <sup>a</sup>	0.718	n.d.	n.d.
65	0.357	0.023	1.859	0.623
66	1.714	0.302	n.d.	n.d.
67	11 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
68	29 <sup>a</sup>	0.830	n.d.	n.d.
69	1.109	0.163	n.d.	n.d.
70	3.425	0.258	n.d.	n.d.
71	2.156	0.466	n.d.	n.d.
72	3.100	0.452	n.d.	n.d.
73	0.438	0.055	1.148	0.219
74	0.675	0.185	n.d.	n.d.
75	22 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
76	44 <sup>a</sup>	0.559	n.d.	n.d.
77	1.152	0.098	2.326	1.465
78	15 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
79	2.150	0.232	n.d.	n.d.
80	2.986	0.096	n.d.	n.d.
81	13 <sup>a</sup>	1.579	n.d.	n.d.
82	33 <sup>a</sup>	0.081	5.086	0.624
83	1.730	0.080	2.756	0.364
84	40 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
85	15 <sup>a</sup>	0.822	n.d.	n.d.
86	47 <sup>a</sup>	0.372	n.d.	n.d.
87	1.544	0.739	n.d.	n.d.
88	11 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
89	29 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
90	17 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
91	2.867	38 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.



實例	FLIPR hOx1R K <sub>i</sub> [μM]	FLIPR hOx2R K <sub>i</sub> [μM]	結合hOx1R K <sub>d</sub> [μM]	結合hOx2R K <sub>d</sub> [μM]
92	3.056	0.649	n.d.	n.d.
93	1.308	0.158	n.d.	n.d.
94	1.701	0.282	n.d.	n.d.
95	0.223	0.008	0.429	0.036
96	2.395	0.631	n.d.	n.d.
97	14 <sup>a</sup>	33 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
98	0.425	0.050	0.980	0.223
99	1.103	0.142	n.d.	n.d.
100	29 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
101	2.794	1.382	n.d.	n.d.
102	2.430	0.225	n.d.	n.d.
103	2.488	1.188	n.d.	n.d.
104	1.007	0.106	4.579	1.369
105	47 <sup>a</sup>	1.382	n.d.	n.d.
106	35 <sup>a</sup>	1.358	n.d.	n.d.
107	0.728	0.115	n.d.	n.d.
108	1.397	0.196	n.d.	n.d.
109	3.138	1.236	n.d.	n.d.
110	4.210	0.945	n.d.	n.d.
111	1.286	0.085	3.824	0.559
112	3.521	1.600	n.d.	n.d.
113	1.362	0.082	3.505	0.630
114	3.789	0.831	n.d.	n.d.
115	57 <sup>a</sup>	1.203	n.d.	n.d.
116	3.789	53 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
117	2.382	0.249	n.d.	n.d.
118	1.838	0.197	n.d.	n.d.
119	1.896	0.291	n.d.	n.d.
120	0.700	0.125	n.d.	n.d.
121	2.526	1.663	n.d.	n.d.
122	31 <sup>a</sup>	0.725	n.d.	n.d.
123	11 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
124	0.932	0.140	n.d.	n.d.
125	2.288	0.137	4.993	0.324
126	1.250	0.267	n.d.	n.d.
127	2.344	0.299	n.d.	n.d.
128	0.967	0.073	>10	0.160
129	0.126	0.009	0.105	0.025
130	0.422	0.029	1.279	0.134
131	48 <sup>a</sup>	0.524	n.d.	n.d.
132	3.178	0.555	n.d.	n.d.
133	1.152	0.244	n.d.	n.d.
134	1.443	0.161	n.d.	n.d.
135	0.242	0.185	n.d.	n.d.
136	0.657	0.011	1.414 <sup>b</sup>	0.096 <sup>b</sup>
137	0.509	0.656	n.d.	n.d.
138	3.789	1.969	n.d.	n.d.

實例	FLIPR hOx1R K <sub>i</sub> [μM]	FLIPR hOx2R K <sub>i</sub> [μM]	結合hOx1R K <sub>d</sub> [μM]	結合hOx2R K <sub>d</sub> [μM]
139	0.541	0.105	n.d.	n.d.
140	0.662	0.081	1.578	0.379
141	1.985	0.404	n.d.	n.d.
142	0.925	0.212	n.d.	n.d.
143	0.747	0.039	0.307	0.050
144	3.250	0.596	n.d.	n.d.
145	4.012	0.636	n.d.	n.d.
146	29 <sup>a</sup>	0.621	n.d.	n.d.
147	0.094	0.007	0.228	0.063
148	30 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
149	0.981	0.019	3.449	0.268
150	0.744	0.045	2.100	0.185
151	14 <sup>a</sup>	0.675	n.d.	n.d.
152	1.563	0.069	0.939	0.084
153	22 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
154	0.646	0.115	n.d.	n.d.
155	1.526	0.239	n.d.	n.d.
156	0.623	0.023	1.024	0.139
157	1.695	0.320	n.d.	n.d.
158	21 <sup>a</sup>	0.545	n.d.	n.d.
159	24 <sup>a</sup>	0.745	n.d.	n.d.
160	0.571	0.068	0.806	0.111
161	40 <sup>a</sup>	0.713	n.d.	n.d.
162	1.245	0.564	n.d.	n.d.
163	23 <sup>a</sup>	0.483	n.d.	n.d.
164	0.115	0.014	0.090	0.012
165	0.468	0.115	n.d.	n.d.
166	1.164	0.156	n.d.	n.d.
167	0.665	0.081	1.672	0.152
168	2.382	0.184	n.d.	n.d.
169	0.966	0.070	0.926	0.123
170	1.807	0.535	n.d.	n.d.
171	2.481	0.786	n.d.	n.d.
172	14 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
173	1.391	0.343	n.d.	n.d.
174	0.259	0.032	0.143	0.041
175	<10 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
176	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.

n.d.=未測出

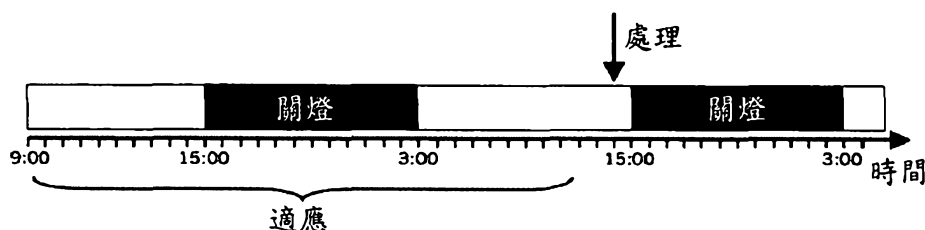
<sup>a</sup> 在 10 μM 式 I 化合物之濃度下所量測之抑制%值。

<sup>b</sup> 使用放射性配位體 ([<sup>125</sup>I]食慾激素 A) 替代結合檢定中之  
[<sup>3</sup>H]-SB649868：

在競爭實驗中，在室溫下，在檢定緩衝液(10 mM HEPES(pH 7.5)、0.5%(w/v)牛血清白蛋白、5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1 mM  $\text{CaCl}_2$ 及tween 0.05%)中將細胞勻漿(150  $\mu\text{l}$ )與約100 pM放射性配位體( $[^{125}\text{I}]$ 食慾激素A，2100 Ci/mmol，50  $\mu\text{l}$ )一起，且與不同濃度之本發明化合物(50  $\mu\text{l}$ )(一式三份)一起培育1小時；在食慾激素A(1  $\mu\text{M}$ )存在下測定非特異性結合。藉由真空過濾終止反應，用冰冷的洗滌緩衝液(Tris-HCl，pH 7.4/10 mM，含154 mM NaCl)洗滌3次。競爭資料在表2中表示為 $K_d[\mu\text{M}]$ 。

#### 光束制動運動活動行為(BBM)

在實驗第1天早上(9:00 h)，將動物(C75/B16小鼠；Janvier，France)逐一地置於圈養籠(3型，僅含有鋸屑以及不受限制之食物及水)中。將籠子放入裝備有紅外光束之框架中，以記錄小鼠活動/不活動(Moti 4.25，TSE系統，Germany)。前1.5天用於適應(參看下圖)。第二天關燈前5分鐘，用媒劑、化合物或陽性對照物(例如阿莫倫特100 mg/kg)經口處理動物( $n=6$ 隻/組)。接著，動物留於裝置中持續隨後的關燈時段且監測其活動。



資料分析：將原始資料檔案輸入Excel中，且計算各動物每小時不活動所花費之分鐘數(在此分鐘內無光束斷

開)。此量測亦針對各動物進行「校正」，亦即將適應/媒劑日每小時內不活動所花費之分鐘數自處理日之相應小時中不活動所花費之分鐘數減去。資料表示為各小時及投藥後前4小時之此等不同分值之平均值 $\pm$ SEM(平均標準誤差)，投藥後前4小時為對促進睡眠之化合物之效應最敏感的時段。用Systat 11軟體進行資料之統計分析。因為資料為正態分佈，因此在事後逐對比較中，使用在處理下個體間因子之變異數分析(ANOVA)及Dunnett測試。此外，在單一逐對比較中，使用史都登氏(Student's)t試驗法。

#### 睡眠腦電波描記法(睡眠EEG)：

使用Somnologica軟體之齧齒動物評分模組，對長期植入有皮層EEG電極及EMG電極(頸部肌肉)之繫拴小鼠(C75/B16小鼠；Janvier, France)的睡眠模式打分。用置於籠子頂部之紅外感測器監測活動，且用日/夜相機及紅外光在黑暗期(12小時，在15:00關燈)收集視訊記錄。使小鼠反覆適應記錄裝置，且在各實驗前持續最少3天。所有處理在關燈前5-10 min進行。在第1天，處理小鼠，且引入經口管飼裝置但未施藥；在第2天，施用媒劑；在第3天，施用化合物；且在第4天施用媒劑。以10秒之時間對22小時記錄打分，且確定每小時中活動清醒(有運動之清醒)、安靜清醒及睡眠之總分鐘數。以Systat12使用約束最大似然檢驗(Restricted Maximum Likelihood test)來測試媒劑與化合物之間的顯著性( $p < 0.05$ )，接著當處理或處理與小時之間的相互作用的 $p < 0.05$ 時，使用Fisher最小顯著差檢驗進

行事後分析。

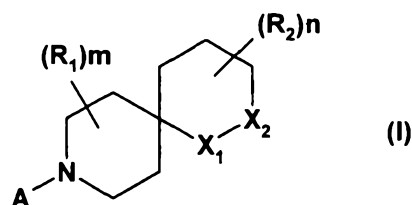
活體內結果：

在BBM中，實例1化合物係以100 mg/kg經口施用。實例1之化合物引起多達6-7小時不活動(相對於對照物，在前3小時中，15-22分鐘/小時)；口服阿莫倫特100 mg/kg通常引起前5-7小時不活動(在前3小時中，18-21分鐘/小時)。

在睡眠EEG中，實例1之化合物(100 mg/kg，經口)減少活動清醒且增加睡眠多達7小時(相對於對照物，7-16分鐘/小時)，而該化合物對安靜清醒具有極小影響。口服阿莫倫特100 mg/kg通常在前5-6小時期間減少活動清醒且增加睡眠(9-16分鐘/小時)，而對安靜清醒無顯著影響。

以下為本發明之其他實施例：

實施例1：一種式(I)化合物



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系

統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_4$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個 $R_4$ 一起為側氧基；

或A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取代，且其中該環系統可能進一步經 $R_5$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_6$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_5$ 或 $R_6$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

$m$ 為0、1、2、3、4、5或6；

$n$ 為0、1、2、3、4、5或6；

各 $R_1$ 或 $R_2$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

-X<sub>1</sub>-為-C(O)-且-X<sub>2</sub>-為-N(L-B)-；

或-X<sub>1</sub>-為-N(L-B)-且-X<sub>2</sub>-為-C(O)-；

L為-C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-；

各R<sub>7</sub>獨立地為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基或C<sub>3-7</sub>環烷基(C<sub>1-4</sub>烷基)；

B為5至10員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

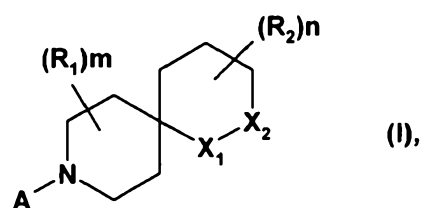
各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>胺基烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>鹵烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>鹵炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基或3至7員單環系統，該單環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可直接連接至環系統B或經由C<sub>1-4</sub>伸烷基連接至環系統B，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個R<sub>8</sub>與該等環原子一起形成稠合5

至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經 $R_9$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各 $R_9$ 獨立地為鹵素或 $C_{1-6}$ 烷基，或同一環原子上之兩個 $R_9$ 一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

實施例2：一種式I化合物



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；



各  $R_4$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個  $R_4$  一起為側氧基；

或 A 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統經 A1 取代，且其中該環系統可能進一步經  $R_5$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_6$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_5$  或  $R_6$  獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵烷氧基；

$m$  為 0、1、2、3、4、5 或 6；

$n$  為 0、1、2、3、4、5 或 6；

各  $R_1$  或  $R_2$  獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵烷氧基；

$-X_1-$  為  $-C(O)-$ ，且  $-X_2-$  為  $-N(L-B)-$ ；

或  $-X_1-$  為  $-N(L-B)-$ ，且  $-X_2-$  為  $-C(O)-$ ；

L 為  $-C(R_7)_2-$ ；

各  $R_7$  獨立地為氮、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)；

B為5至10員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個R<sub>8</sub>與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經R<sub>9</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各R<sub>9</sub>獨立地為鹵素或C<sub>1-6</sub>烷基，或同一環原子上之兩個R<sub>9</sub>一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

實施例3：如實施例1或2之式(I)化合物，其中-X<sub>1</sub>-為-C(O)-且-X<sub>2</sub>-為-N(L-B)-。

實施例4：如實施例1至3中任一項之式(I)化合物，其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且m及n均為0。

實施例5：如實施例1至4中任一項之式(I)化合物，其中L為 $-\text{CH}_2-$ ；且B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

實施例6：如實施例1之式(I)化合物，其中 $-\text{X}_1-$ 為 $-\text{N}(\text{L}-\text{B})-$ ，且 $-\text{X}_2-$ 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

實施例7：如實施例6之式(I)化合物，其中A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；m及n均為0；L為 $-\text{CH}_2-$ ；且B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。

實施例8：如實施例1至7中任一項之式(I)化合物，其中

B為吡啶-3-基，其可經 $R_{8a}$ 取代一次或一次以上，其中吡啶-3-基之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $R_{8a}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。

實施例9：如實施例1至7中任一項之式(I)化合物，其中B為6員單環芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，其中該環系統經 $R_{8b}$ 取代一次，且其中該環系統可能進一步經 $R_{8c}$ 取代一次或一次以上；

$R_{8b}$ 為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各 $R_{8c}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基。

實施例10：如實施例1或2之式(I)化合物，其係選自由以下組成之群：

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-(喹  
啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二  
氮雜螺旋 [5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]十  
一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-  
2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-  
2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-  
2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜  
螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-  
2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜  
螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮  
雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-  
二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-  
基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮  
雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮  
雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二  
氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮  
雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-  
二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-  
二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-  
二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-  
2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮  
雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；



2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(1-(1H-吡啶-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-2H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-氟-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮；

2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)2-氟基吡啶；

2-(4-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-甲基-2-苯基噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一

烷-2-基)甲基)苯甲腈

2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

2-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮;

1-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮;

1-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-

二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((4-甲基-3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-



2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋

[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2,9-

二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；及

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。

實施例11：一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如實施例1至10中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

實施例12：一種組合，其包含治療有效量之如實施例1至10中任一項之化合物及一或多種治療活性劑。

實施例13：如實施例12之組合，其中該組合為醫藥組合。

實施例14：一種抑制個體之食慾激素受體活性之方法，其中該方法包含投與該個體治療有效量之如實施例1至10中任一項之式I化合物。

實施例15：一種治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病的方法，其中該方法包含投與該個體治療有效量之如實施例1至10中任一項之化合物。

實施例16：如實施例14或15之方法，其中該化合物係選自：

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺  
旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-(喹  
啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二  
氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；



2-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(1-(1H-吡啶-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-2H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-氟-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮；

2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)2-氟基吡啶；

2-(4-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-甲基-2-苯基噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二

氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈

2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-

2-酮；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((4-甲基-3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-

2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-



2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮

雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噁二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；及

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。

實施例 17：如實施例 14 至 16 中任一項之方法，其中該病症或該疾病係選自睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症、心理健康病症或阿茲海默氏病。

實施例 18：如實施例 1 至 10 中任一項之化合物，其係用作藥物。

實施例 19：如實施例 1 至 10 中任一項之化合物，其係用於治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病。

實施例 20：如實施例 1 至 10 中任一項之化合物，其係用於治療個體之以食慾激素受體之異常活性為特徵的病症或疾病。

實施例 21：如實施例 19 或 20 中任一項所使用之化合物，其中所治療之病症或疾病係選自睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症、心理健康病症或阿茲海默氏病。

實施例 22：一種如實施例 1 至 10 中任一項之化合物之用途，其係用於治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾

病。

實施例 23：一種如實施例 1 至 10 中任一項之化合物之用途，其係用於治療個體之以食慾激素受體之異常活性為特徵的病症或疾病。

實施例 24：一種如實施例 1 至 10 中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病的藥物。

實施例 25：如實施例 22 至 24 中任一項之用途，其中該病症或該疾病係選自睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症、心理健康病症或阿茲海默氏病。

實施例 26：一種用於治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病的醫藥組合物，其包含如實施例 1 至 10 中任一項之化合物作為活性成分。

實施例 27：如實施例 25 之醫藥組合物，其中該病症或該疾病係選自睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症、心理健康病症或阿茲海默氏病。

實施例 28：如實施例 25 或 26 之醫藥組合物，其中該化合物係選自：

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]  
十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-(喹  
啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二  
氮雜螺旋 [5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋 [5.5]十  
一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯基)-9-(4-苯基噁啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；



2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(1-(1H-吡啶-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-2H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-氟-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮；

2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)-2-氟基吡啶；

2-(4-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-甲基-2-苯基噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺

旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈

2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮

雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((4-甲基-3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二

氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(噁唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-



基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-

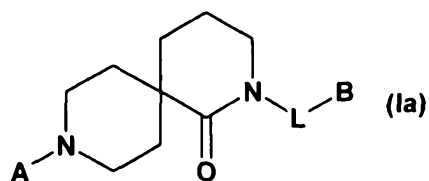
2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；及

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。

實施例 29：一種製造式 (Ia) 化合物之方法，



其中

A 為 8 至 10 員稠合雙環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_3$  取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_3$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素、氰基或 3 至 7 員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中各環系統

可能又經  $R_4$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_4$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氬基。或同一環原子上之兩個  $R_4$  一起為側氧基；

或 A 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統經 A1 取代，且其中該環系統可能進一步經  $R_5$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1 為 5 至 6 員單環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_6$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_5$  或  $R_6$  獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵烷氧基；

L 為  $-C(R_7)_2-$ ；

各  $R_7$  獨立地為氮、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)；

B 為 5 至 10 員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$  取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上

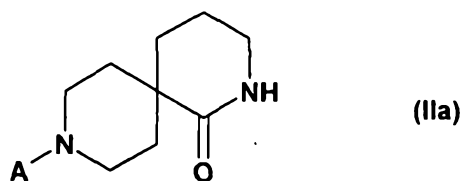
的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>8</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>胺基烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>鹵烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>鹵炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可直接連接至環系統B或經由C<sub>1-4</sub>伸烷基連接至環系統B，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個R<sub>8</sub>與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經R<sub>9</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各R<sub>9</sub>獨立地為鹵素或C<sub>1-6</sub>烷基。或同一環原子上之兩個R<sub>9</sub>一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式；

該方法包含使式IIa化合物



(其呈游離形式或呈鹽形式；

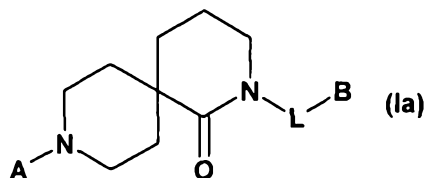
其中A如式Ia下所定義)與式IIIa化合物：



(其呈游離形式或呈鹽形式；

其中B及L如式Ia下所定義，且Hal為鹵素原子)在強鹼及適合溶劑存在下反應。

實施例30：一種製造式(Ia)化合物之方法，



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>3</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>3</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統

可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_4$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個 $R_4$ 一起為側氧基；

或A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取代，且其中該環系統可能進一步經 $R_5$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_6$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_5$ 或 $R_6$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

$m$ 為0、1、2、3、4、5或6；

$n$ 為0、1、2、3、4、5或6；

各 $R_1$ 或 $R_2$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

$-X_1-$ 為 $-C(O)-$ 且 $-X_2-$ 為 $-N(L-B)-$ ；

或 $-X_1-$ 為 $-N(L-B)-$ 且 $-X_2-$ 為 $-C(O)-$ ；

L為 $-C(R_7)_2-$ ；

各  $R_7$  獨立地為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷基 ( $C_{1-4}$  烷基)；

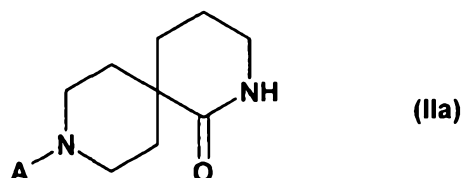
B 為 5 至 10 員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能經  $R_8$  取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各  $R_8$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素、氰基或 3 至 7 員單環系統，該單環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中各環系統可能又經  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個  $R_8$  與該等環原子一起形成稠合 5 至 7 員不飽和非芳族環系統，其可能含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過 2 個氧原子及不超過 2 個硫原子，且其中該環系統可能又經  $R_9$  取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各  $R_9$  獨立地為鹵素或  $C_{1-6}$  烷基，或同一環原子上之兩個  $R_9$  一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式；

該方法包含使式 IIa 化合物



(其呈游離形式或呈鹽形式；

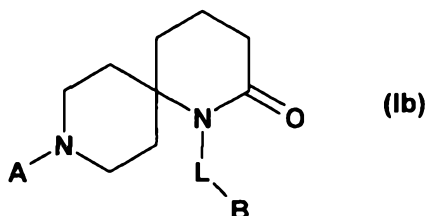
其中A如在式Ia下所定義)與式IIIa化合物



(其呈游離形式或呈鹽形式；

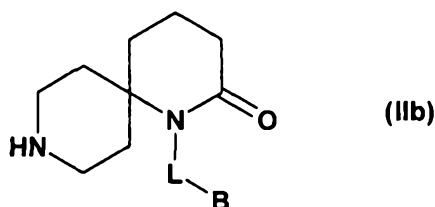
其中B及L如式Ia下所定義，且Hal為鹵素原子)在強鹼及適合溶劑存在下反應。

實施例31：一種製造式(Ib)化合物之方法，



其中A、B及L如實施例28或29中所定義，其呈游離形式或呈鹽形式；

該方法包含使式IIb化合物



(其呈游離形式或呈鹽形式)

與式Va化合物



(其呈游離形式或呈鹽形式；



其中 A 如式 Ib 下所定義，且 Hal 為鹵素原子) 在鹼及適合溶劑存在下反應。

實施例 32：一種製造式 (Ia) 或 (Ib) 化合物之方法，其係選自本申請案實驗部分之操作實例，包含反應物、溶劑、溫度、反應時間，如相應操作實例中所揭示。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99144804

※申請日： 99.12.20

※IPC 分類：C07D; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

二氮雜-螺旋[5.5]十一烷

DIAZA-SPIRO[5.5]UNDECANES

C07D 471/0

(2006.01)

A61K 31/438

(2006.01)

A61P 25/28

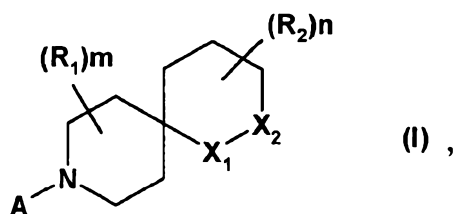
(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物

A61P 25/20

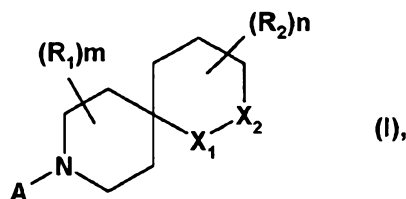
(2006.01)



其中取代基如本說明書中所定義；其呈游離形式或呈鹽形式；其製備、其作為藥物之用途及包含其之藥物。

三、英文發明摘要：

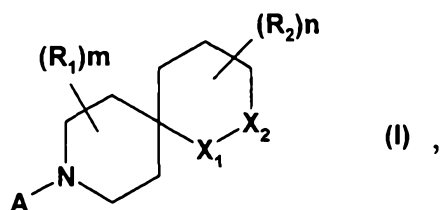
The invention relates to compound of the formula I



in which the substituents are as defined in the specification; in free form or in salt form; to its preparation, to its use as medicament and to medicaments comprising it.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)化合物



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_4$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個 $R_4$ 一起為側氧基；

或A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取

代，且其中該環系統可能進一步經 $R_5$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A1為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_6$ 取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_5$ 或 $R_6$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

m為0、1、2、3、4、5或6；

n為0、1、2、3、4、5或6；

各 $R_1$ 或 $R_2$ 獨立地為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

- $X_1$ -為-C(O)-且- $X_2$ -為-N(L-B)-；

或- $X_1$ -為-N(L-B)-且- $X_2$ -為-C(O)-；

L為-C( $R_7$ )<sub>2</sub>-；

各 $R_7$ 獨立地為氮、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基或 $C_{3-7}$ 環烷基( $C_{1-4}$ 烷基)；

B為5至10員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系

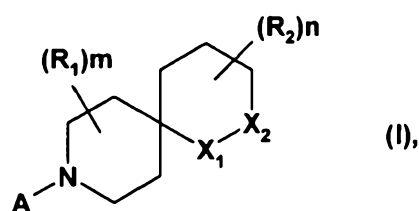
統可能經 $R_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 羥基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 胺基烷基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基- $C_{1-6}$ 烷基、二( $C_{1-4}$ 烷基)胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 鹵烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 鹵炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、二( $C_{1-6}$ 烷基)胺基、鹵素、羥基、氰基、胺基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可直接連接至環系統B或經由 $C_{1-4}$ 伸烷基連接至環系統B，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個 $R_8$ 與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經 $R_9$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各 $R_9$ 獨立地為鹵素或 $C_{1-6}$ 烷基，或同一環原子上之兩個 $R_9$ 一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

## 2. 一種式I化合物



其中

A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_3$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $R_4$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_4$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基，或同一環原子上之兩個 $R_4$ 一起為側氧基；

或A為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統經A1取代，且其中該環系統可能進一步經 $R_5$ 取代一次或一次以

上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

A<sub>1</sub>為5至6員單環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>6</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

各R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>獨立地為鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基(C<sub>1-4</sub>烷基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基；

m為0、1、2、3、4、5或6；

n為0、1、2、3、4、5或6；

各R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>獨立地為鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基(C<sub>1-4</sub>烷基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基；

-X<sub>1</sub>-為-C(O)-且-X<sub>2</sub>-為-N(L-B)-；

或-X<sub>1</sub>-為-N(L-B)-且-X<sub>2</sub>-為-C(O)-；

L為-C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-；

各R<sub>7</sub>獨立地為氮、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>3-7</sub>環烷基或C<sub>3-7</sub>環烷基(C<sub>1-4</sub>烷基)；

B為5至10員單環或稠合多環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經R<sub>8</sub>取代一次或一次以上，且其中雜環系統中

之氮上的取代基可能不為鹵素；

各 $R_8$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素、氰基或3至7員單環環系統，該單環環系統可能為芳族、飽和或不飽和非芳族系統，且其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中各環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中各環系統可能又經 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；

或相鄰環原子上之兩個 $R_8$ 與該等環原子一起形成稠合5至7員不飽和非芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能又經 $R_9$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且其中各 $R_9$ 獨立地為鹵素或 $C_{1-6}$ 烷基，或同一環原子上之兩個 $R_9$ 一起為側氧基；

其呈游離形式或呈鹽形式。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $-X_1-$ 為 $-C(O)-$ ，且 $-X_2-$ 為 $-N(L-B)-$ 。
4. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $R_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可



能不為鹵素；且m及n均為0。

5. 如請求項4之式I化合物，其中L為 $-\text{CH}_2-$ ；且B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $\text{R}_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。
6. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $-\text{X}_1-$ 為 $-\text{N}(\text{L}-\text{B})-$ ，且 $-\text{X}_2-$ 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。
7. 如請求項6之式I化合物，其中A為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $\text{R}_3$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；m及n均為0；L為 $-\text{CH}_2-$ ；且B為8至10員稠合雙環芳族環系統，其可能含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可能含有不超過2個氧原子及不超過2個硫原子，且其中該環系統可能經 $\text{R}_8$ 取代一次或一次以上，且其中雜環環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素。
8. 如請求項1至7中任一項之式I化合物，其中B為吡啶-3-基，其可能經 $\text{R}_{8a}$ 取代一次或一次以上，其中該吡啶-3-基之氮上的取代基可能不為鹵素；且各 $\text{R}_{8a}$ 獨立地為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基或鹵素。
9. 如請求項1至7中任一項之式I化合物，其中B為6員單環

芳族環系統，其可能含有1至2個氮原子，其中該環系統經R<sub>8b</sub>取代一次，且其中該環系統可能進一步經R<sub>8c</sub>取代一次或一次以上；

R<sub>8b</sub>為5員單環芳族環系統，其含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，且其中該環系統可能又經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基取代一次或一次以上，且其中雜環系統中之氮上的取代基可能不為鹵素；且

各R<sub>8c</sub>獨立地為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、鹵素或氰基。

10. 如請求項1之式I化合物，其係呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(萘-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯甲基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一

烷-1-酮；

2-(萘-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]

十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯甲基-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(萘-1-基甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜

螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(喹啉-8-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(聯苯-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-9-  
(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-  
二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]  
十一烷-1-酮；

9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(3-氯苯甲基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-氯苯甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋  
[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-

基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-(2,5-二甲基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-9-(苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二

氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-3-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-苯基-9-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜

螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(異喹啉-5-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡啶-4-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(N-嗎啉基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-2-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(吡嗪-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-9-(喹啉-2-

基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-5-間甲苯基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-(3-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(1-(1H-吡啶-3-基)乙基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-2H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜



螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(甲氧基甲基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2,3-二氮苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氯-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-環丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-(異喹啉-1-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-氟-5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

2-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮；

2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

4-氟-3-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈；

5-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)2-氟基吡啶；

2-(4-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-氟-3-甲氧基苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((5-甲基-2-(噻唑-4-基)噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-(呋喃-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(喹啉-2-基)-2-((2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二氧雜環己烯并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-甲基-2-苯基噁唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((6-氟-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-苯基-1H-四唑-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-5-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-側氧基-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲腈

2-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-

2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(吡啶-4-基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((4-(1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-苯基-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-

1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-9-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

1-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-1,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-2-酮；

2-((4-甲基-3,4-二氮-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(噁唑-2-基)苯基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜

螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(呋喃-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-(2-(嘧啶-2-基)苯甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-苯基嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基酞嗪-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

9-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基)-2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-

2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(異喹啉-1-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(6-苯基嘧啶-4-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(吡啶并[4,3-b]吡嗪-7-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(3-甲基喹啉-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-甲基-6-(1H-吡啶-1-基)嘧



啖-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮；及

2-((1H-吡啶-3-基)甲基)-9-(4-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-2,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-1-酮。

11. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
12. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物及一或多種治療活性劑。
13. 一種治療個體之受食慾激素(orexin)受體介導之病症或疾病的方法，其中該方法包含投與該個體治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物。
14. 如請求項1至10中任一項之化合物，其係用作藥物。
15. 如請求項1至10中任一項之化合物，其係用於治療個體之受食慾激素受體介導之病症或疾病，其中該病症或該疾病係選自睡眠病症、飲食障礙、與物質相關之病症、心理健康病症或阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

