



(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 201604196 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：104136101

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/20 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/499 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/02 美國

61/438,685

2011/02/09 美國

61/440,987

2011/06/10 美國

61/495,538

(71)申請人：維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：哈迪達 儒雅 莎拉 S HADIDA RUAH, SARA S. (US)；卡列爾 艾德華 亞當 KALLEL, EDWARD ADAM (US)；米勒 馬克 湯瑪斯 MILLER, MARK THOMAS (US)；阿魯穆格 維札亞拉克斯米 ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI (US)；麥卡尼 傑森 MCCARTNEY, JASON (US)；安德森 寇里 ANDERSON, COREY (US)；葛堤赫斯 彼得 迪得瑞克 傑 GROOTENHUIS, PETER DIEDERIK JAN (NL)；江利孔 JIANG, LICONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 383 頁

(54)名稱

作為離子通道調節劑之吡咯并吡啶-螺環哌啶醯胺

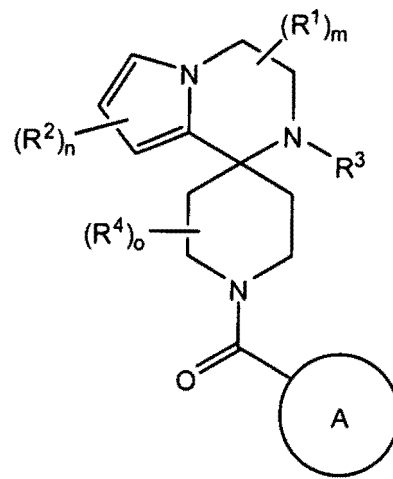
PYRROLOPYRAZINE-SPIROCYCLIC PIPERIDINE AMIDES AS MODULATORS OF ION CHANNELS

(57)摘要

本發明係關於適用作離子通道抑制劑之吡咯并吡啶-螺環哌啶醯胺化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

The invention relates to pyrrolopyrazine-spirocyclic piperidine amide compounds useful as inhibitors of ion channels. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders.

特徵化學式：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為離子通道調節劑之吡咯并吡啉-螺環吡啶酰胺

PYRROLOPYRAZINE-SPIROCYCLIC PIPERIDINE AMIDES AS
MODULATORS OF ION CHANNELS

【技術領域】

本發明係關於適用作離子通道抑制劑之化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

本申請案主張2011年2月2日申請之美國臨時專利申請案第61/438,685號、2011年2月9日申請之美國臨時專利申請案第61/440,987號及2011年6月10日申請之美國臨時專利申請案第61/495,538號的優先權，所有申請案之整體內容均以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

疼痛為一種保護機制，其使得健康動物避免組織損傷並防止對受傷組織之進一步損傷。但在許多情況中，疼痛持續至不再有用，或患者將受益於疼痛抑制。感信電壓閘控鈉通道在疼痛信號傳導中起關鍵作用。此信心係基於此等通道在正常生理學中之已知作用，由鈉通道基因突變所引起之病理學病況，在疾病動物模型中之臨床前作用，及已知鈉通道調節劑之臨床適用性(Cummins, T. R., Sheets, P. L.及Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* **131** (3), 243 (2007) ; England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-

selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* **17** (12), 1849 (2008) ; Krafte, D. S.及Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* **8** (1), 50 (2008))。

電壓閘控鈉通道(NaV)為電信號傳導之關鍵生物介體。NaV為許多可興奮細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位之快速上升衝程的主要介體，且因此為彼等細胞中之信號傳導起始的關鍵(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 第三版(Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。由於NaV在神經元信號之起始及傳播中所起的作用，故降低NaV電流之拮抗劑可防止或減少神經信號傳導。因此，NaV通道很可能被視為病理學病況之標靶，在該等病理學病況中預計降低興奮性可減輕臨床症狀，諸如疼痛、癲癇症及一些心律不整(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O.及Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **7** (2), 144 (2008))。

NaV形成電壓閘控離子通道超家族之子家族且包含9種同功異型物，稱為NaV 1.1-NaV 1.9。該9種同功異型物之組織定位大不相同。NaV 1.4為骨骼肌之主要鈉通道，且NaV 1.5為心肌細胞之主要鈉通道。NaV 1.7、1.8及1.9主要定位於周邊神經系統，而NaV 1.1、1.2、1.3及1.6為中樞與周邊神經系統中所見之神經元通道。9種同功異型物之功能行為類似，但其電壓依賴性及動力學行為之特異性不同(Catterall, W. A., Goldin, A. L.及Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* **57** (4), 397 (2005))。

NaV通道已經鑑別為一些臨床上適用之減輕疼痛之醫藥劑的主要

標靶 (Cummins, T. R., Sheets, P. L.及 Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* **131** (3), 243 (2007))。諸如利多卡因(lidocaine)之局部麻醉藥物藉由抑制NaV通道來阻止疼痛。此等化合物提供良好局部疼痛減輕，但缺點為消除正常急性疼痛及感覺輸入。全身性投與此等化合物導致劑量限制性副作用，其一般歸因於CNS中之神經通道的阻斷(噁心、鎮靜、混亂、共濟失調)。亦可產生心臟副作用，且實際上此等化合物可能由於阻斷心臟中之NaV1.5通道而亦用作1類抗心律不整藥。已證實有效減輕疼痛之其他化合物亦已表明藉由鈉通道阻斷來起作用，包括卡馬西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)及三環抗抑鬱劑(tricyclic antidepressant)(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* **6** 增刊A, 3 (2002)；Wang, G. K., Mitchell, J.及Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* **222** (2), 79 (2008))。此等化合物同樣因類似於使用局部麻醉劑所見之不良作用而劑量受限制。預期僅特異性阻斷對於傷害感受至關重要之同功異型物的拮抗劑具有增加之功效，因為由阻斷脫靶(off-target)通道所引起之不良作用的減少應能夠實現較高劑量給藥且因此更完全阻斷標靶通道同功異型物。

四種NaV同功異型物，即NaV 1.3、1.7、1.8及1.9已特定地指示為可能的疼痛標靶。在人類與齧齒動物中，NaV 1.3通常僅在發育早期見於背根節(dorsal root ganglia, DRG)之疼痛感覺神經元中且在出生後不久喪失。但是，已發現損壞神經之損傷導致NaV 1.3通道返回DRG神經元中且此可有助於由神經損傷(神經痛)引起之各種慢性疼痛病狀的異常疼痛信號傳導。此等資料已暗示NaV 1.3之醫藥阻斷可能為神經痛之有效治療。與此觀點相反，在神經痛之小鼠模型中，對小

鼠之NaV 1.3的全面遺傳學基因剔除不會阻止異常疼痛之產生(Nassar, M. A. 等人, Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2, 33 (2006))。其他通道之補償變化是否允許NaV 1.3基因剔除小鼠之正常神經痛仍然未知, 但已報導NaV 1.1之基因剔除導致NaV 1.3之急劇上調。NaV 1.3基因剔除之反作用可能解釋此等結果。

NaV 1.7、1.8及1.9在DRG神經元中高度表現, 包括軸突構成咸信自傷害感受性末端至中樞神經帶有很大部分疼痛信號之C纖維及A δ 神經纖維的神經元。類似NaV 1.3, 在神經損傷後NaV 1.7表現增加且可造成神經痛病況。NaV 1.7、1.8及1.9定位於疼痛感受器中導致減少穿過此等通道之鈉電流可能減輕疼痛的假設。實際上, 減少此等通道之含量的特定干預已在疼痛之動物模型中證實有效。

藉由多種不同技術特定減少齧齒動物中之NaV 1.7導致模型動物中之可觀察疼痛行為減少。注射病毒反義NaV 1.7 cDNA構築體可大大減少由炎症或機械性損傷引起之正常疼痛反應(Yeomans, D. C. 等人, Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV 1.7 sodium channels in primary afferents. *Hum Gene Ther* 16 (2), 271 (2005))。同樣, 在小鼠模型中, 對疼痛感受器神經元子群中之NaV 1.7的遺傳學基因剔除可減少急性及發炎性疼痛(Nassar, M. A. 等人, Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV 1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (34), 12706 (2004))。對小鼠中之NaV 1.7的全面基因剔除導致動物在出生後第一天死亡。此等小鼠無法進食且此為推測的死因。

在齧齒動物模型中特定地減少NaV 1.8通道之治療有效地降低疼痛敏感度。藉由鞘內注射反義寡去氧核苷酸來阻斷大鼠中之NaV 1.8的基因表現可減少神經痛行為, 而使得急性疼痛感覺完好(Lai, J. 等

人，Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* **95** (1-2), 143 (2002)；Porreca, F.等人，A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96** (14), 7640 (1999)。對小鼠中之NaV 1.8的全面遺傳學基因剔除或特定破壞表現NaV 1.8之神經元會大大減少急性機械性、發炎性及內臟疼痛之感覺(Akopian, A. N.等人，The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* **2** (6), 541 (1999)；Abrahamsen, B.等人，The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* **321** (5889), 702 (2008)；Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N.及Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* **22** (19), 8352 (2002))。與對大鼠之反義實驗相比，遺傳學基因剔除小鼠似乎通常在神經損傷後產生神經痛行為(Lai, J.等人，Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* **95** (1-2), 143 (2002)；Akopian, A. N.等人，The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* **2** (6), 541 (1999)；Abrahamsen, B.等人，The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* **321** (5889), 702 (2008)；Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N.及Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* **22** (19), 8352 (2002))。

NaV 1.9全面基因剔除小鼠已降低對發炎誘發性疼痛之敏感度，但仍存在正常急性疼痛及神經痛行為(Amaya, F.等人，The voltage-

gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* **26** (50), 12852 (2006) ; Priest, B. T.等人 , Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** (26), 9382 (2005))。經脊椎阻斷NaV 1.9之基因表現對大鼠之疼痛行為無明顯作用(Porreca, F.等人 , A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96** (14), 7640 (1999))。

對NaV通道在人類生理學及病理學中之作用的瞭解已藉由發現及分析天然存在之人類突變而大有進展。NaV 1.1及NaV 1.2突變導致各種形式之癲癇症(Fujiwara, T., Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* **70** 增刊1, S223 (2006) ; George, A. L., Jr., Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* **115** (8), 1990 (2005) ; Misra, S. N., Kahlig, K. M.及George, A. L., Jr., Impaired NaV1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia* **49** (9), 1535 (2008))。NaV 1.4之突變引起類似先天性肌剛痙病之肌肉病症(Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B. 及 Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* **26** (4), 194 (2005))。NaV 1.5突變導致類似布魯格達症候群(Brugada Syndrome)及長QT症候群(long QT syndrome)之心臟異常(Bennett, P. B., Yazawa, K., Makita, N.及George, A. L., Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* **376** (6542), 683 (1995) ; Darbar, D.等人 , Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* **117** (15), 1927

(2008)；Wang, Q.等人，SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* **80** (5), 805 (1995))。

最新發現已證明編碼NaV 1.7通道之基因(SCN9A)的突變可引起疼痛增強與疼痛減少症候群。Waxman小組及其他人之研究已鑑別出至少15種突變，其導致穿過NaV 1.7之電流增強且與主要先天性疼痛症候群有關。降低NaV 1.7活化臨限值之突變可引起遺傳性肢端紅痛症(inherited erythromelalgia, IEM)。IEM患者展現其手足之異常灼痛。干擾NaV 1.7之正常不活化性質的突變可導致長時間鈉電流並引起陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)。PEPD患者展現眼周、下頷周及直腸疼痛症狀，該等症狀在整個生命期間發展(Drenth, J. P.等人，SCN9A mutations define primary erythromelalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* **124** (6), 1333 (2005)；Estacion, M.等人，NaV 1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* **28** (43), 11079 (2008))。

近年來由若干個小組描述了人類患者之NaV 1.7剔除式突變(Ahmad, S.等人，A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* **16** (17), 2114 (2007)；Cox, J. J.等人，An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* **444** (7121), 894 (2006)；Goldberg, Y. P.等人，Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* **71** (4), 311 (2007))。在所有情況下，患者均展現先天性疼痛淡漠。此等患者報告在任何情況下均無疼痛。此等患者中之許多患者會在童年早期遭受可怕的損傷，因為

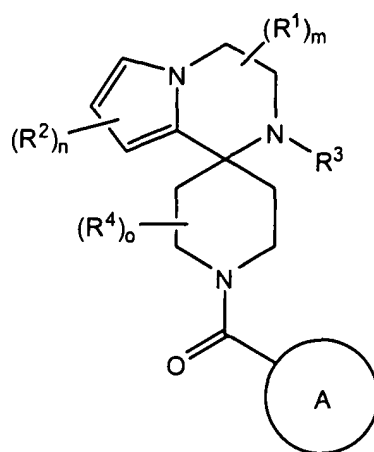
其並不具有有助於防止組織損傷並產生適當保護性行為之保護性正常疼痛。除痛覺顯著損失及嗅覺減少或不存在以外(Goldberg, Y. P.等人, Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* **71** (4), 311 (2007)), 此等患者似乎完全正常。儘管NaV 1.7通常在交感神經元(Toledo-Aral, J. J. 等人, Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94** (4), 1527 (1997))及腎上腺嗜鉻細胞(Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V.及Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* **14** (6), 1084 (1995))中高度表現, 但此等NaV 1.7剔除患者不顯示神經內分泌或交感神經功能異常之徵兆。

引起疼痛之NaV 1.7功能突變的獲得結合消除疼痛之NaV 1.7功能突變的損失提供了有力的證據證明NaV 1.7在人類疼痛信號傳導中起重要作用。NaV 1.7剔除患者之相對良好健康狀況指示NaV 1.7之切除在此等患者中耐受性良好。

令人遺憾的是, 目前所用之鈉通道阻斷劑對於上述疾病病況的能效在很大程度上因許多副作用而受限制。此等副作用包括各種CNS紊亂, 諸如視力模糊、眩暈、噁心及鎮靜, 以及更可能發生的危急生命的心律不整及心臟衰竭。因此, 仍需要開發其他Na通道拮抗劑, 較佳為具有較高效能及較少副作用之拮抗劑。

【發明內容】

現已發現本發明之化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用作電壓閘控鈉通道抑制劑。此等化合物具有通式I:



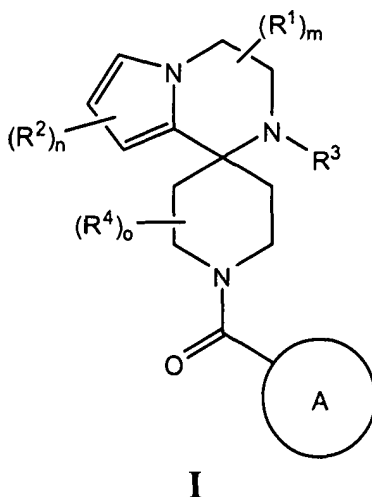
I ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

此等化合物及醫藥學上可接受之組合物適用於治療各種疾病、病症或病狀或減輕其嚴重程度，包括(但不限於)急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病症、諸如焦慮症及抑鬱症之精神病症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛或癌痛。

【實施方式】

在一個態樣中，本發明提供式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中在每次出現時獨立地：

R^1 為 H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基、CN、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、雜環烷基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或兩個 R^1 一起形成側氧基(oxo)或3至7員稠合環烷基環或3至7員螺環；

R^2 為 H、 C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 鹵烷基、CN、OH、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 CO_2R^8 、 $CON(R^8)_2$ 、 COR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換；

R^3 為 H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、COH、 $CON(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換；

R^4 為 H、 C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_3 - C_8 環烷基，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或2個 R^4 一起形成稠合3至7員環烷基環；

R^8 為 H、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 C_3 - C_8 環烷基、氟烷基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或NR置換，或2個 R^8 連同其所連接之原子一起形成環；

R^9 為 H、 CF_3 、 CO_2R 、OH、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環烷基、 $N(R)_2$ 、 $NRCOR$ 、 $CON(R)_2$ 、CN、鹵基或 SO_2R ；

R 為 H、 C_1 - C_8 烷基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

A 為視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環；

m為包括0至包括4之整數；

n為包括0至包括3之整數；且

o為包括0至包括4之整數。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在每次出現時獨立地：

R^1 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基、CN、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、雜環烷基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或兩個 R^1 一起形成側氧基或3至7員稠合環烷基環或3至7員螺環；

R^2 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、CN、OH、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 CO_2R^8 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、COH、 $CON(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

R^4 為 H、 C_1 - C_6 烷基、鹵基、 C_3 - C_8 環烷基，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或2個 R^4 一起形成稠合3至7員環烷基環；

R^8 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 CF_3 、 C_3 - C_8 環烷基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或NR置換，或2個 R^8 連同其所連接之原子一起形成環；

R^9 為 H、 CF_3 、 CO_2R 、OH、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環烷基、 $N(R)_2$ 、 $NRCOR$ 、 $CON(R)_2$ 、CN或 SO_2R ；

R為H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

A為視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環；

m為包括0至包括4之整數；

n為包括0至包括3之整數；且

o為包括0至包括4之整數。

出於本發明的目的，根據化學及物理手冊 (Handbook of Chemistry and Physics)第75版之元素週期表(Periodic Table of the Elements)CAS版鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編輯：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，該等文獻之整體內容以引用的方式併入本文中。

如本文所述，本發明之化合物可視情況經一或多個取代基取代，諸如上文大致說明或如藉由本發明之特定類別、子類及種類所例示之取代基。片語「視情況經取代」可與片語「經取代或未經取代」互換使用。如本文所述，式I中之變數 R^1 - R^9 涵蓋特定基團，例如烷基及芳基。除非另作說明，否則變數 R^1 - R^8 之特定基團的每一者可視情況經一或多個鹵基、氰基、側氧基烷氧基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及烷基取代基取代。舉例而言，烷基可視情況經鹵基、氰基、側氧基烷氧基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及烷基中之一或多者取代。另舉例而言，芳基可視情況經鹵基、氰基、烷氧基、羥基、硝基、鹵烷基及烷基中之一或多者取代。如一般技術者應認識到，本發明所預想之取代基組合為導致形成穩定或化學上可行之化合物的組合。如本文中所使用，術語「穩定」係指當化合物經受允許其製備、偵測及較佳其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時實質上不改變。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為當在水分或其他化學反應性條件不存在下保持在40°C或40°C以下之

溫度下至少一週時實質上不改變之化合物。當兩個烷氧基結合於同一原子或相鄰原子時，該兩個烷氧基連同其所結合之原子一起可形成環。

一般而言，術語「經取代」，無論之前是否加上術語「視情況」均指用指定取代基之基團置換既定結構中之氫基。特定取代基在上文定義及下文化合物及其實例之描述中描述。除非另有指示，否則視情況經取代之基團在該基團之各可取代位置處可具有取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定群組之取代基取代時，取代基在每一位置處可相同或不同。環取代基(諸如雜環烷基)可結合於另一環(諸如環烷基)，以形成螺-雙環系統，例如兩個環共用一個共同原子。如一般技術者應認識到，本發明所預想之取代基組合為導致形成穩定或化學上可行之化合物的組合。

如本文中所使用，片語「至多」係指零或相等或小於該片語之後的數字之任何整數。舉例而言，「至多3」意謂0、1、2及3中之任一者。

如本文中所使用，術語「脂族」、「脂族基」或「烷基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈。除非另外規定，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。適合之脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基。術語「環脂族」或「環烷基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族且具有連接於分子其餘部分之單一連接點的單環烴、雙環烴或三環烴。在一些實施例中，「環脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族且具有連

接於分子其餘部分之單一連接點的單環C₃-C₈烴或雙環C₈-C₁₂烴，其中該雙環系統中之任何個別環具有3-7個成員。

如本文中所使用，術語「拉電子基團」意謂相對於氫為負電性之原子或基團。參見例如「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,」 Jerry March，第4版，John Wiley & Sons (1992)，例如第14-16、18-19頁等。例示性該等取代基包括鹵基(諸如Cl、Br或F)、CN、COOH、CF₃等。

除非另外規定，否則如本文中所使用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環脂族」、「雜環烷基」或「雜環(heterocyclic)」意謂一或多個環成員中之一或多個環原子為獨立選擇之雜原子的非芳族、單環、雙環或三環系統。雜環可為飽和的或可含有一或多個不飽和鍵。在一些實施例中，「雜環」、「雜環基」、「雜環脂族」、「雜環烷基」或「雜環」基團具有3至14個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且環系統中之各環含有3至7個環成員。

術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式或；雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N上經取代之吡咯啉基中))。

如本文中所使用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元，但不為芳族。

如本文中所使用，術語「烷氧基」或「硫烷基」係指經由氧(「烷氧基」)或硫(「硫烷基」)原子連接於主要碳鏈之如先前所定義的脂族基。如本文中所使用，烷氧基包括烯氧基及炔氧基。

單獨使用或如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有總共5至14個環碳原

子之單環、雙環及三環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族環且其中該系統中之各環含有3至7個環碳原子。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨使用或如「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」中作為較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族環，該系統中之至少一個環含有一或多個雜原子且其中該系統中之各環含有3至7個環成員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳族」互換使用。

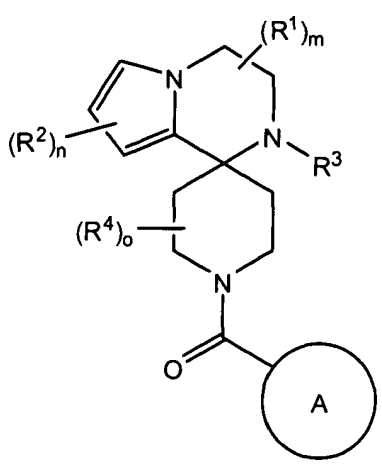
術語「亞烷基鏈」係指可完全飽和或具有一或多個不飽和單元且具有兩個連接於分子其餘部分之連接點的直鏈或分支鏈碳鏈。

除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體，以及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物在本發明之範疇內。

除非另有規定，否則本發明之化合物的所有互變異構形式均在本發明之範疇內。因此，式I化合物之互變異構體包括在本發明之範疇內。

另外，除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子之化合物。舉例而言，一或多個氫原子經氘或氚置換或一或多個碳原子經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換之式I化合物在本發明之範疇內。該等化合物例如適用作分析工具、生物分析中之探針或改善治療性型態之鈉通道阻斷劑。

在各式及圖式中，橫切環且鍵結於R基團之線，諸如下式中，



意謂當價數允許時，該R基團可鍵結於該環之任何碳或(若適當)雜原子(諸如N)。

在關於例如R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶或R⁷之術語定義中，當CH₂單元或可互換使用的亞甲基單元可經O、CO、S、SO、SO₂或NR⁸置換時，其意欲包括任何CH₂單元，包括末端甲基中之CH₂。舉例而言，-CH₂CH₂CH₂SH在C₁-C₈烷基之定義內，其中至多兩個CH₂單元可經S置換，因為末端甲基之CH₂單元已經S置換。

在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中R¹為C₁-C₈烷基或兩個R¹連同其所連接之原子一起形成3至7員稠合環烷基或螺環。在另一實施例中，R¹為CH₃或兩個R¹一起形成稠合環己基環。

在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中R²為H、C₁-C₈烷基、鹵基、CF₃、CN、CON(R⁸)₂或直鏈、分支鏈或環狀(C₁-C₈)-R⁹，其中至多兩個CH₂單元可經O、CO、S、SO、SO₂、CF₂或NR⁸置換。在另一實施例中，R²為COCF₃、COtBu、Cl、COCH₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、CF₃、CN、Br、COCH(CH₃)₂、COCH₂CH₃、CH(OH)CF₃、SO₂CH₃、 $\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\triangle$ 、COPh、 $\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。

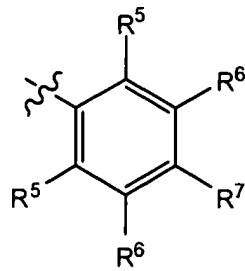


在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中 R^3 為H、 C_1 - C_8 烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、 COH 、 $CON(R^8)_2$ 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、 CF_2 、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換。在另一實施例中， R^3 為H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、苯甲基、 $CH_2CH(CH_2)_2$ 、 $CH(CH_2)_2$ 、環丁基、 $COCH_3$ 、 CO_2CH_3 、 $CO_2CH_2CH_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 COH 、 $CON(CH_3)_2$ 或 $CONHCH_3$ 。

在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中 R^4 為H、鹵基或 C_1 - C_8 烷基。在另一實施例中， R^4 為H、F或 CH_3 。

在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中m為0、1或2。在另一實施例中，n為0、1或2。在另一實施例中，O為0或1。

在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中A為



其中：

R^5 為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、鹵基、CN、OH、 OR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SOR^8 、 SR^8 、 CO_2R^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 R^9 、雜環烷基、雜環烷氧基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2

或 NR^8 置換；

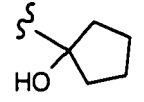
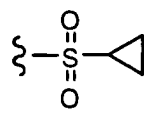
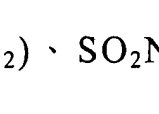
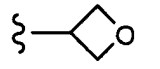
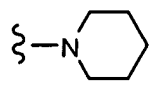
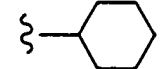
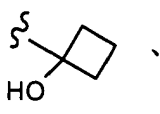

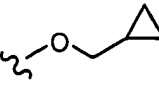
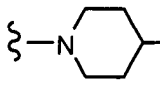
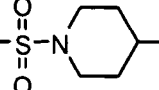
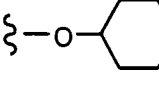
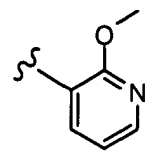
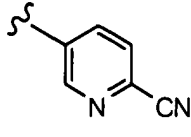
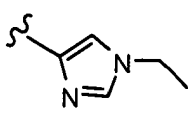
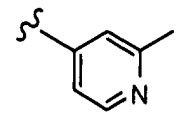
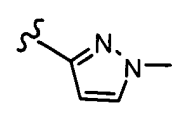
R^6 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷氧基、鹵基、 CN 、 OH 、 OR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 SOR^8 、 SR^8 、 CO_2R^8 、 NR^8COR^8 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 R^9 、雜環烷基、雜環烷氧基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經 O 、 CO 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^8 置換；

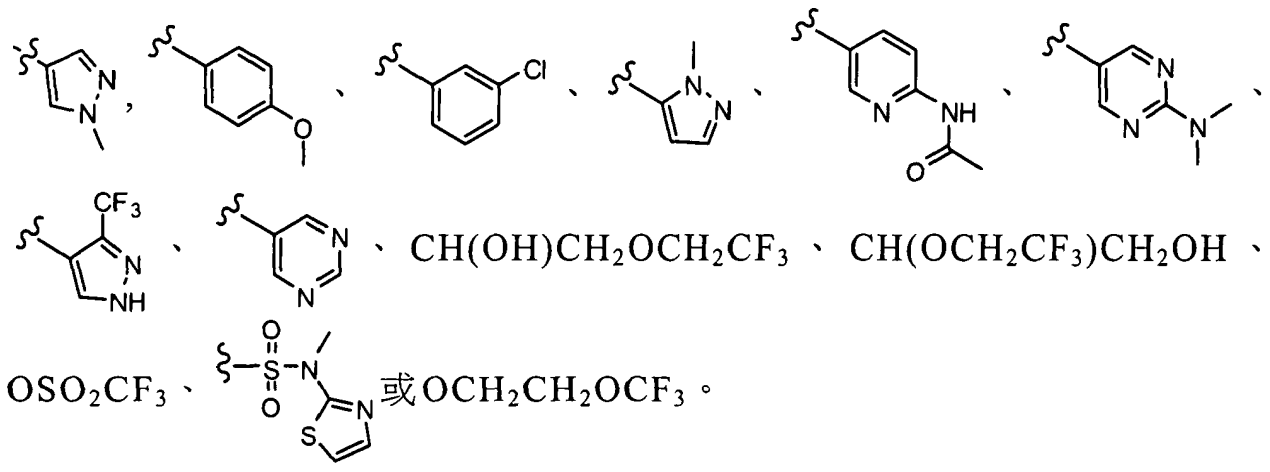
R^7 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、鹵基、 CN 、 OH 、 OR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 OSO_2R^8 、 SOR^8 、 SR^8 、 CO_2R^8 、 NR^8COR^8 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 R^9 、雜環烷基、雜環烷氧基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-(R}^9)_p$ ，其中 p 為1或2且其中至多三個 CH_2 單元可經 O 、 CO 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^8 置換；或

R^5 與 R^6 或 R^6 與 R^7 在兩次出現時皆為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基且連同其所連接之碳一起形成包含至多2個雜原子的視情況經取代之環。

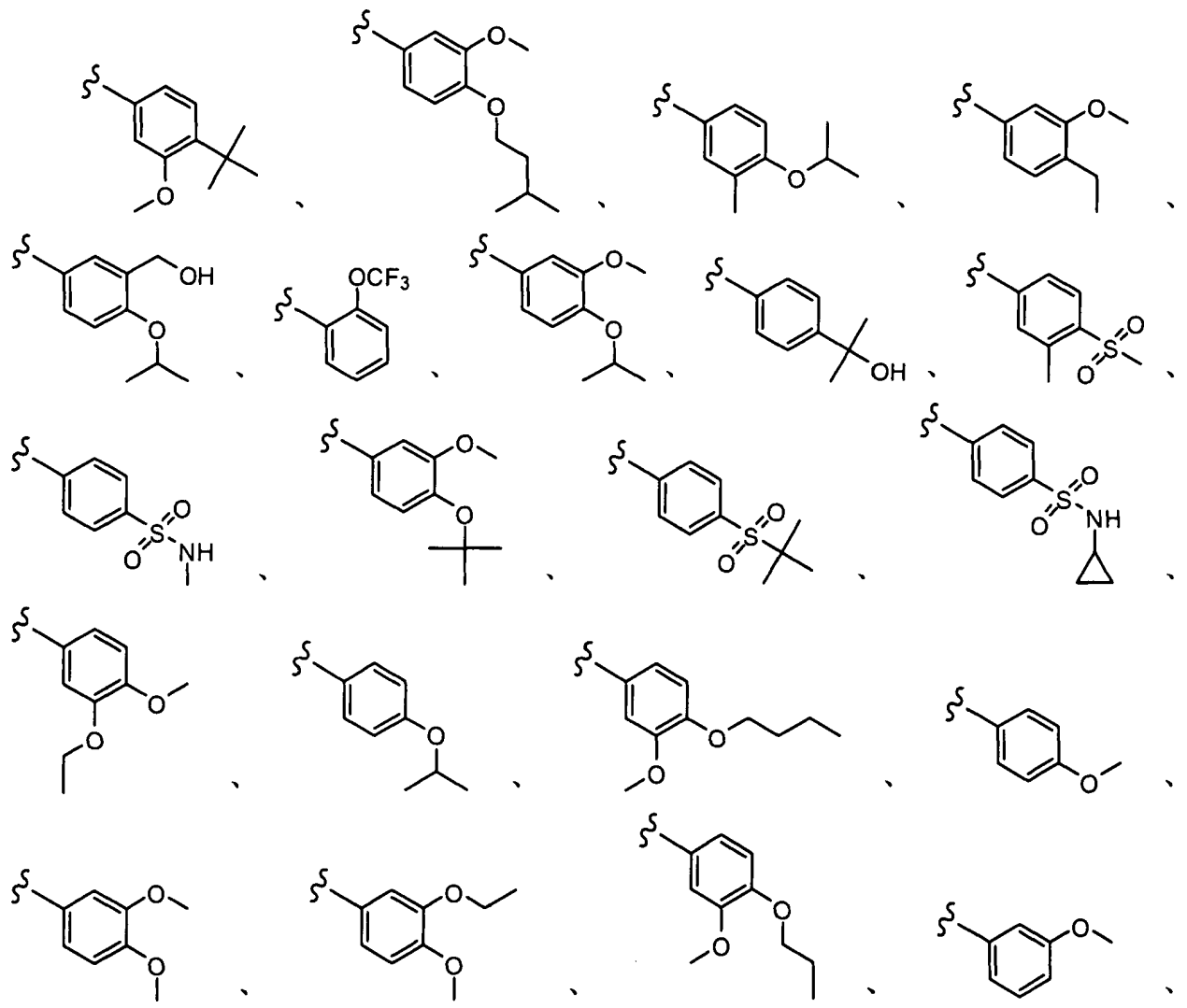
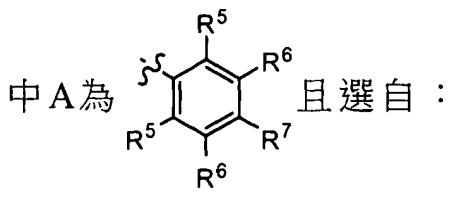
在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中 R^5 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、鹵基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 R^9 或直鏈、分支鏈或環狀 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經 O 、 CO 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^7 置換。在另一實施例中， R^5 為 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OPh 、 Ph 、 OCHF_2 或 F 。

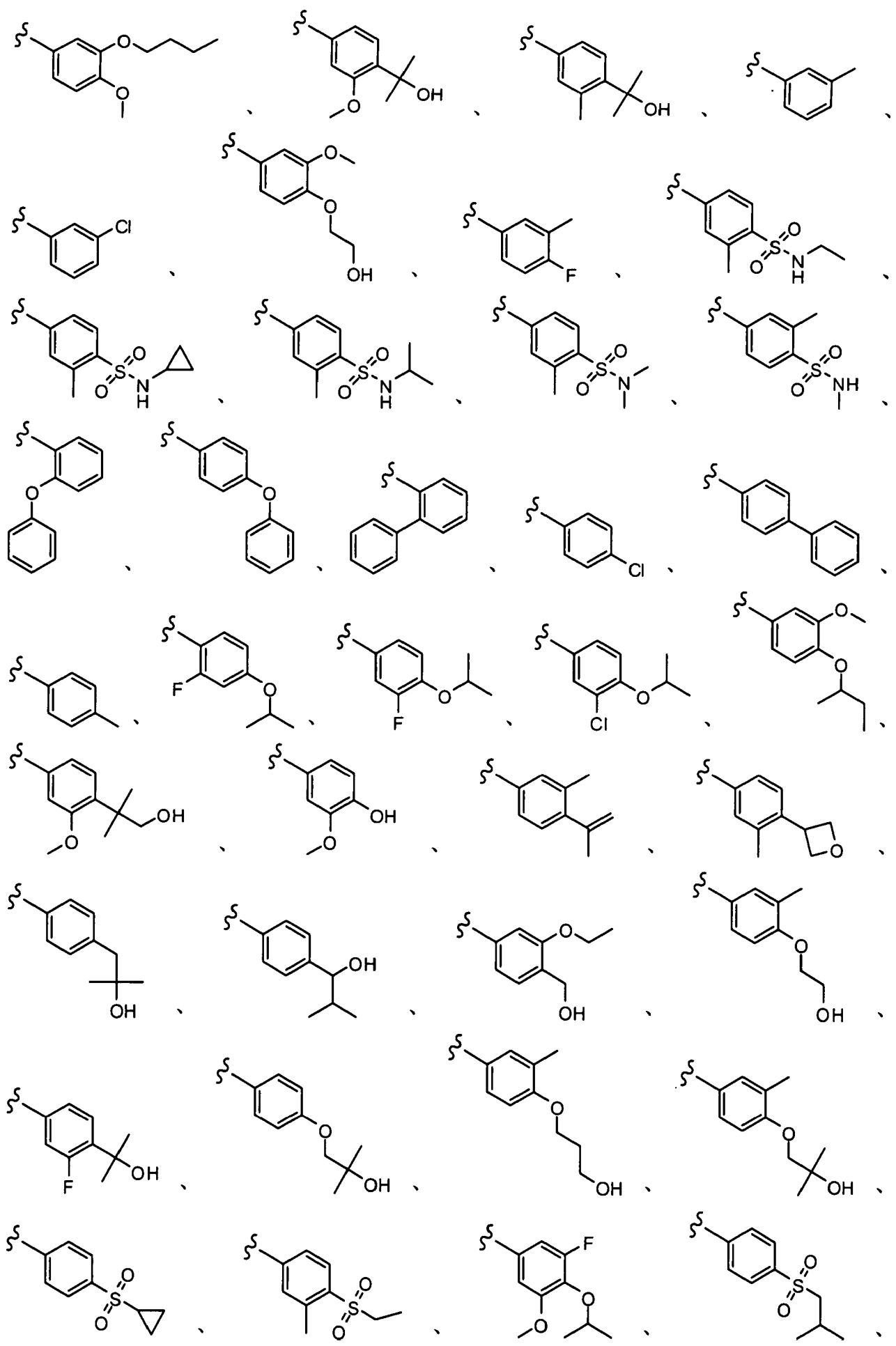
在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中 R^6 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、鹵基、 R^9 或直鏈、分支鏈或環狀 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經 O 、 CO 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^8 置換。在另一實施例中， R^6 為 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 CN 、 Ph 、 SO_2CH_3 、 OH 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 F 、 Cl 或 CH_2OH 。

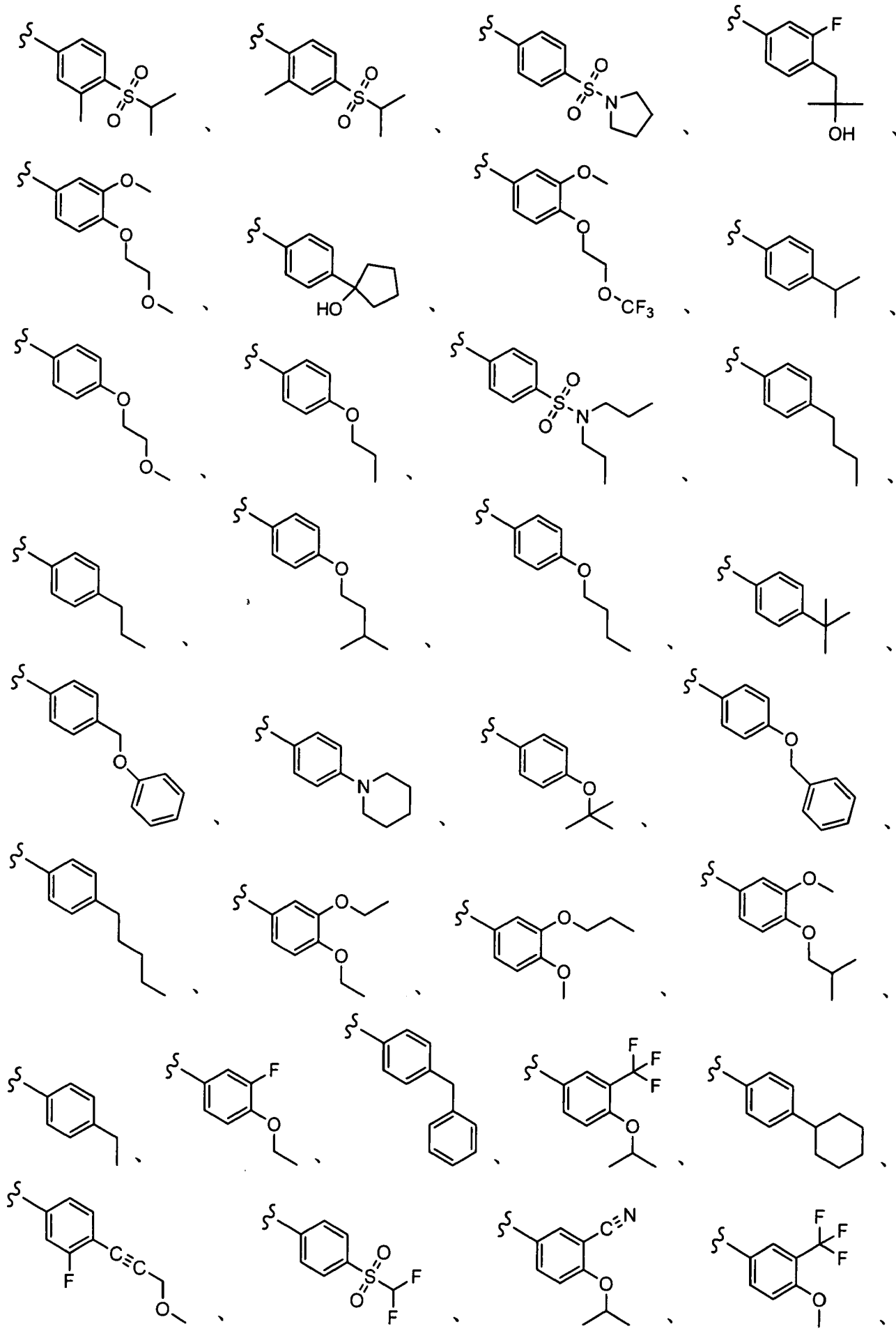
在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中 R^7 為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 SO_2R^8 、 OSO_2R^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 R^9 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-(R^9)_p$ ，其中p為1或2且其中至多三個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換。在另一實施例中， R^7 為H、 CH_2CH_3 、tBu、Cl、F、OH、 $C(=CH_2)CH_3$ 、 $OC(=CH_2)CH_3$ 、 OCH_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2OH 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、OtBu、 $OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、、 SO_2CH_3 、 SO_2tBu 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、、 $SO_2NH(CH_3)$ 、 $SO_2NH(CH_2CH_2)_2$ 、 $SO_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $SO_2NH(CH(CH_3)_2)$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、、Ph、、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、OPh、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2OPh 、、 OCH_2Ph 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_3 、 CH_2Ph 、、 $CCCH_2OCH_3$ 、 SO_2CHF_2 、 OCF_3 、、 $OCHF_2$ 、、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 OCH_2tBu 、、 OCH_2CF_3 、、、 $CH_2OCH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2OCH_2CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_2CH_3)_3$ 、 $CH(OCH_2CF_3)_2$ 、、 CF_3 、 $OCH_2C(CH_3)_2F$ 、、、、、、

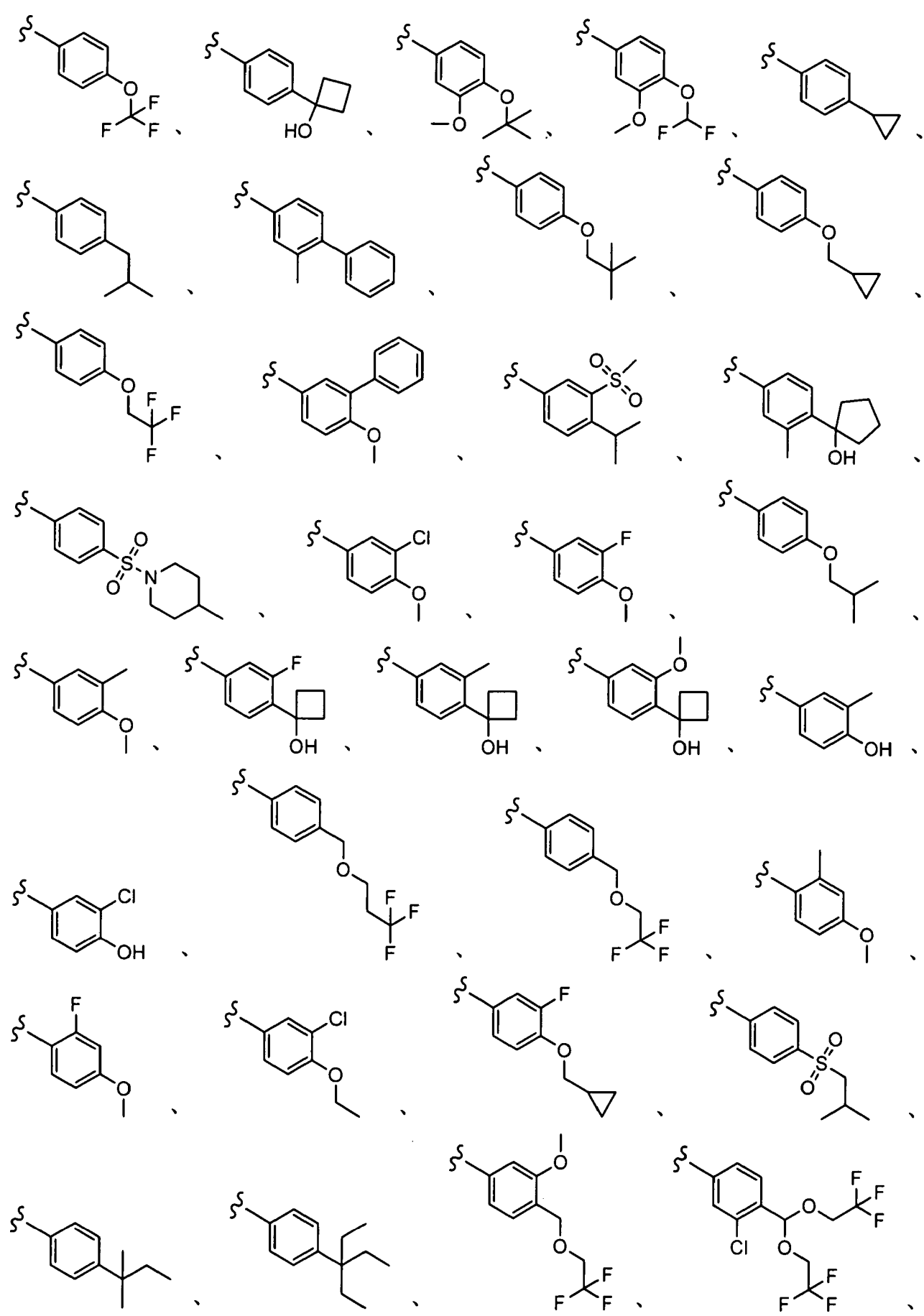


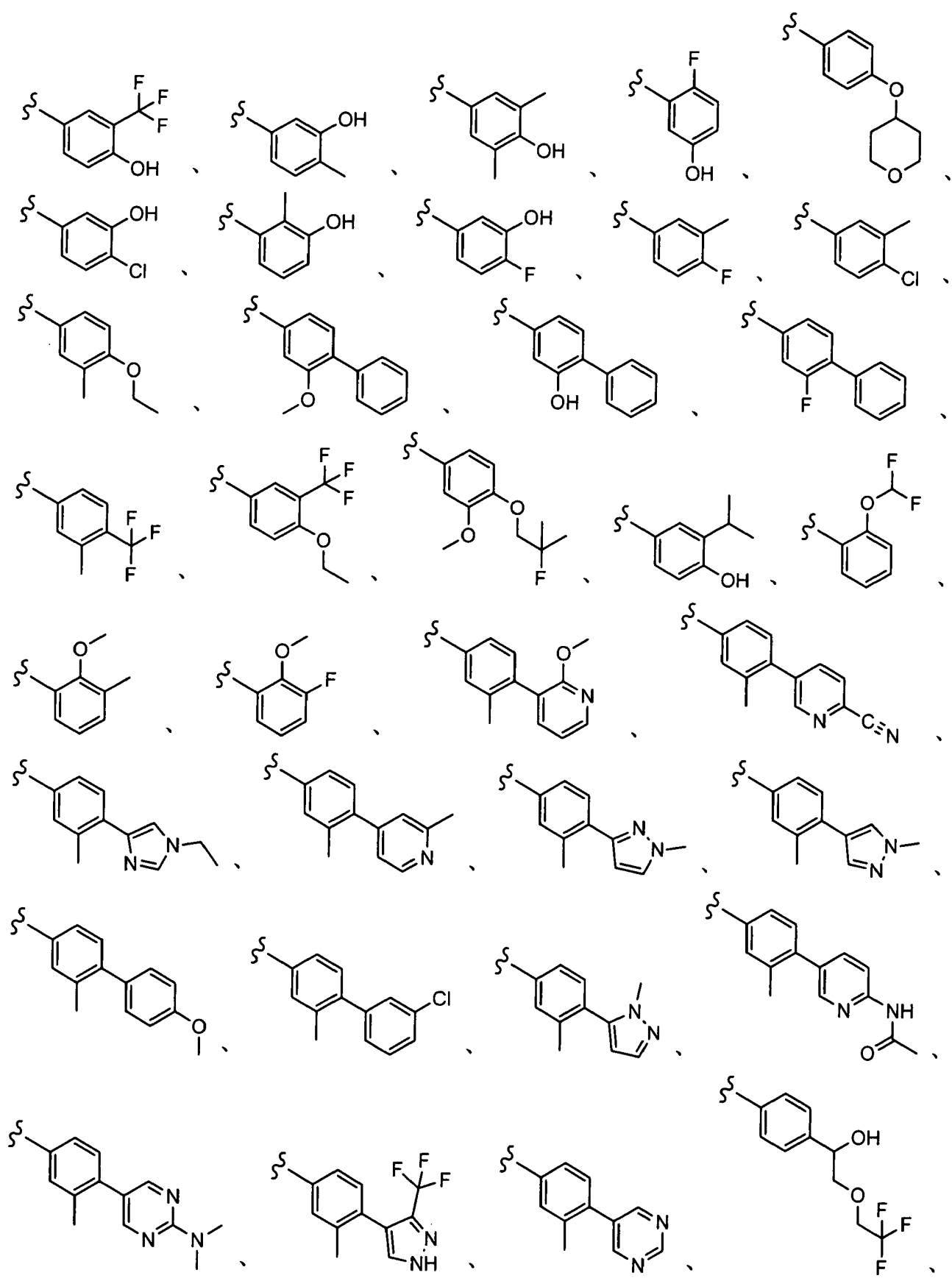
在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其



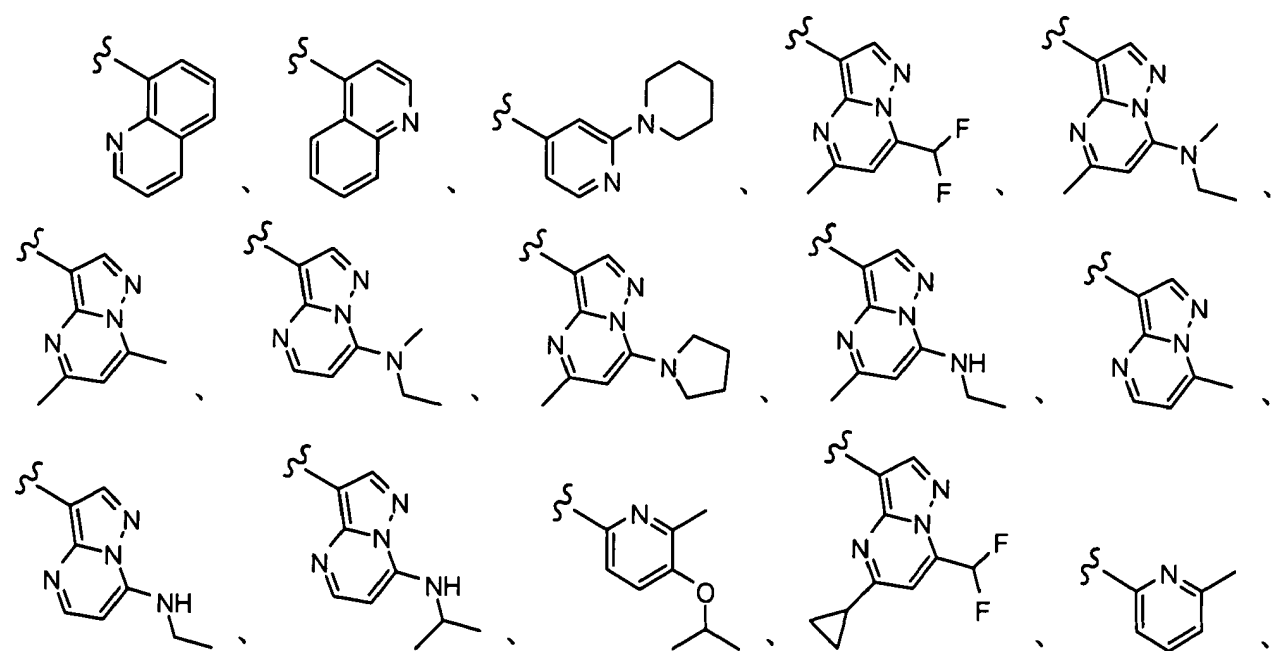


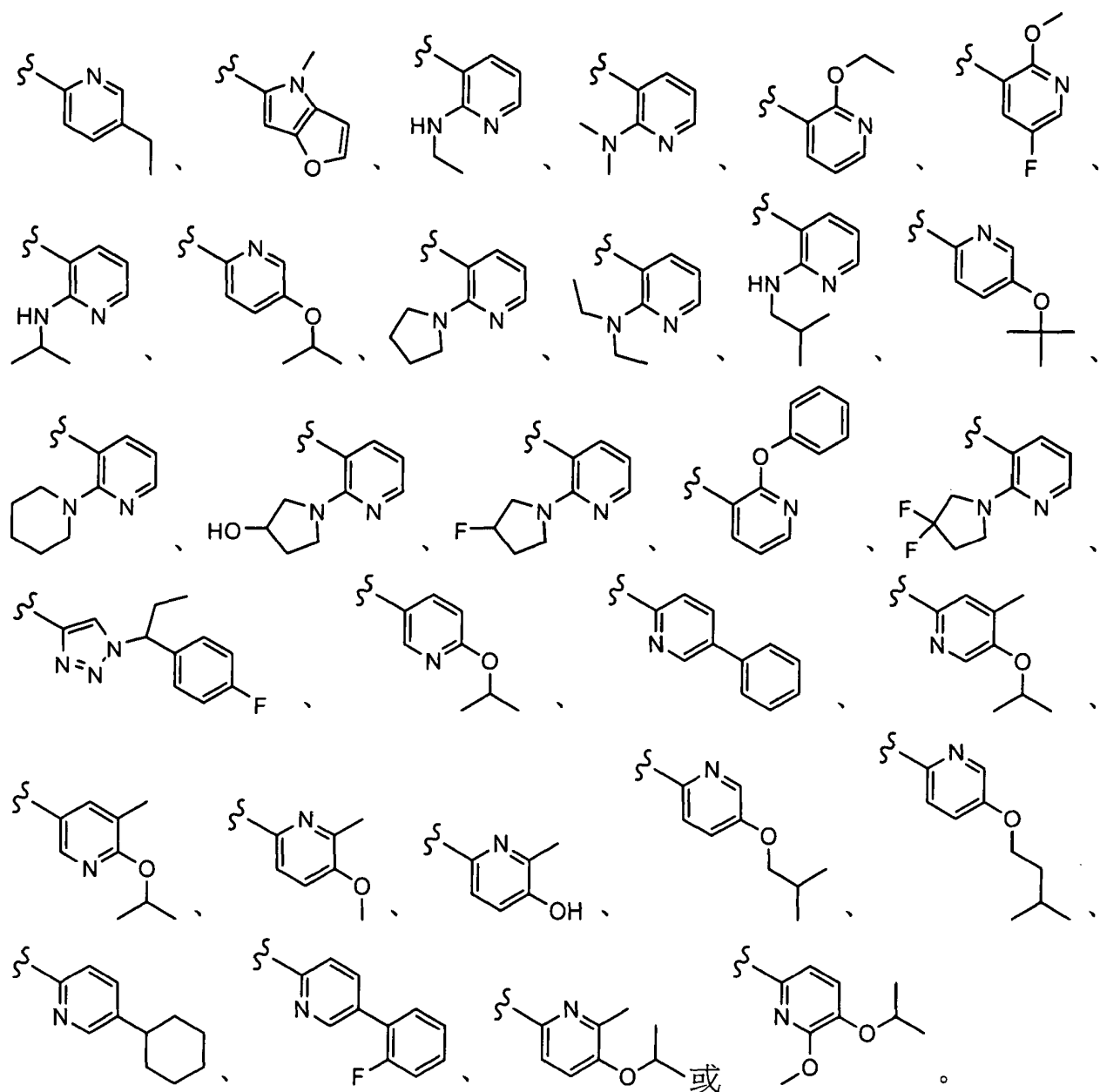




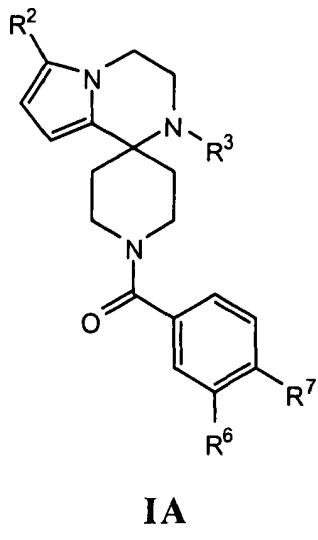


在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物及隨附定義，其中A選自以下：





在另一實施例中，本發明之化合物具有式**IA**：



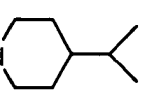
其中：

R^2 為 H、 C_1-C_8 烷基、鹵基、 C_1-C_8 鹵烷基、CN、OH、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 COR^8 、 CO_2R^8 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

R^3 為 H、 C_1-C_8 烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、COH、 $CON(R^8)_2$ 、 CF_3 或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多兩個 CH_2 單元可經 O、CO、 CF_2 、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

R^6 為 H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 環烷氧基、鹵基、CN、OH、 OR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SOR^8 、 SR^8 、 CO_2R^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 R^9 、雜環烷基、雜環烷氧基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

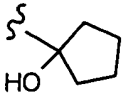
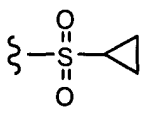
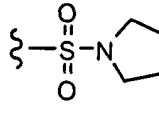
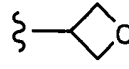
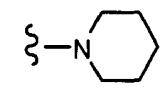
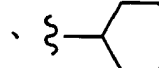
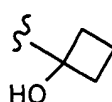
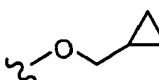
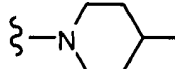
R^7 為 H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 烷氧基、鹵基、CN、OH、 OR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SOR^8 、 SR^8 、 CO_2R^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 R^9 、雜環烷基、雜環烷氧基、芳基、雜芳基或直鏈、分支鏈或環狀 $(C_1-C_8)-R^9$ ，其中至多三個 CH_2 單元可經 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換。

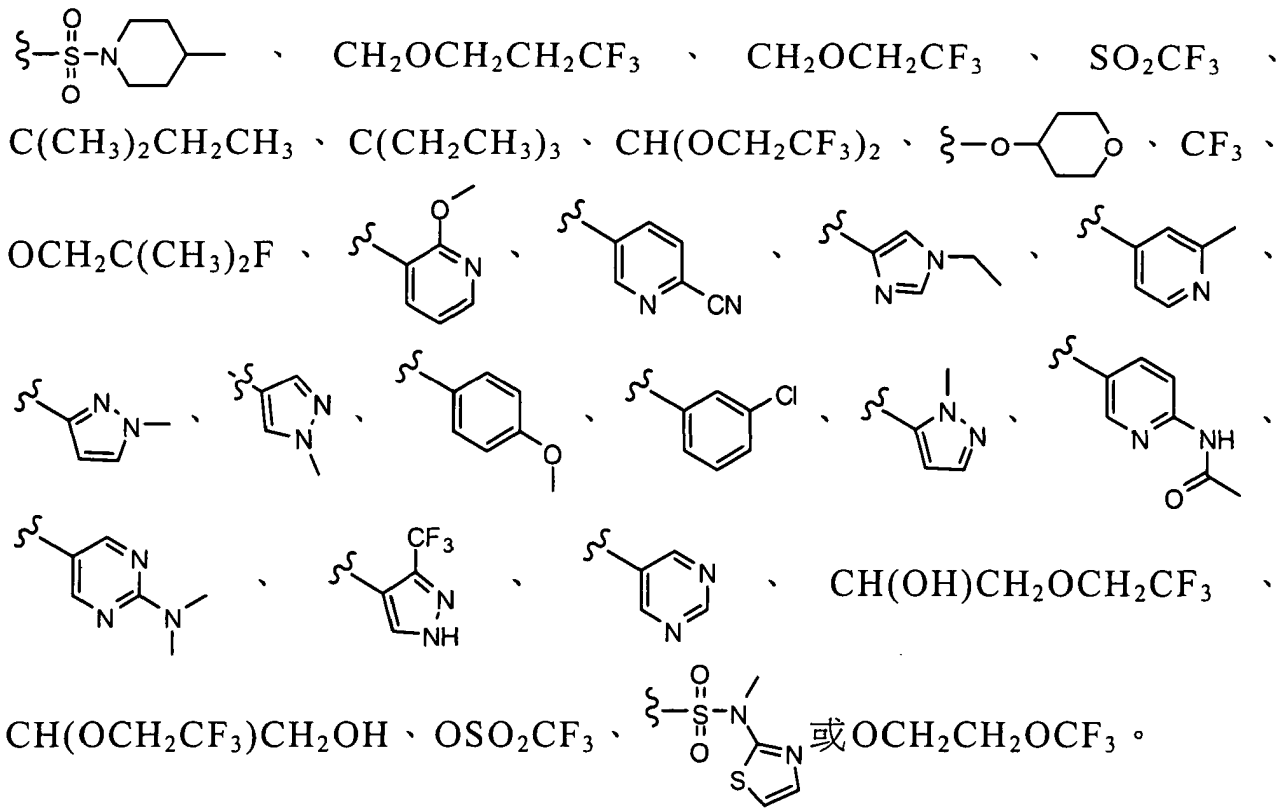
在另一實施例中，本發明係關於一種式 IA 化合物及隨附定義，其中 R^2 為 H、 $COCF_3$ 、 $COtBu$ 、Cl、 $COCH_3$ 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_3 、CN、Br、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $CH(OH)CF_3$ 、 SO_2CH_3 、 $\xi-C(=O)-\triangle$ 、 $COPh$ 、 $\xi-C(=O)-\triangle$ 或 $\xi-C(=O)-N$ 。

在另一實施例中，本發明係關於一種式 IA 化合物及隨附定義，其

中 R^3 為 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、苯甲基、環丁基、 $CH_2CH(CH_2)_2$ 、 $CH(CH_2)_2$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $COCH_3$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 $CO_2CH_2CH_3$ 、 COH 、 $CONH(CH_3)_2$ 或 $CONHCH_3$ 。

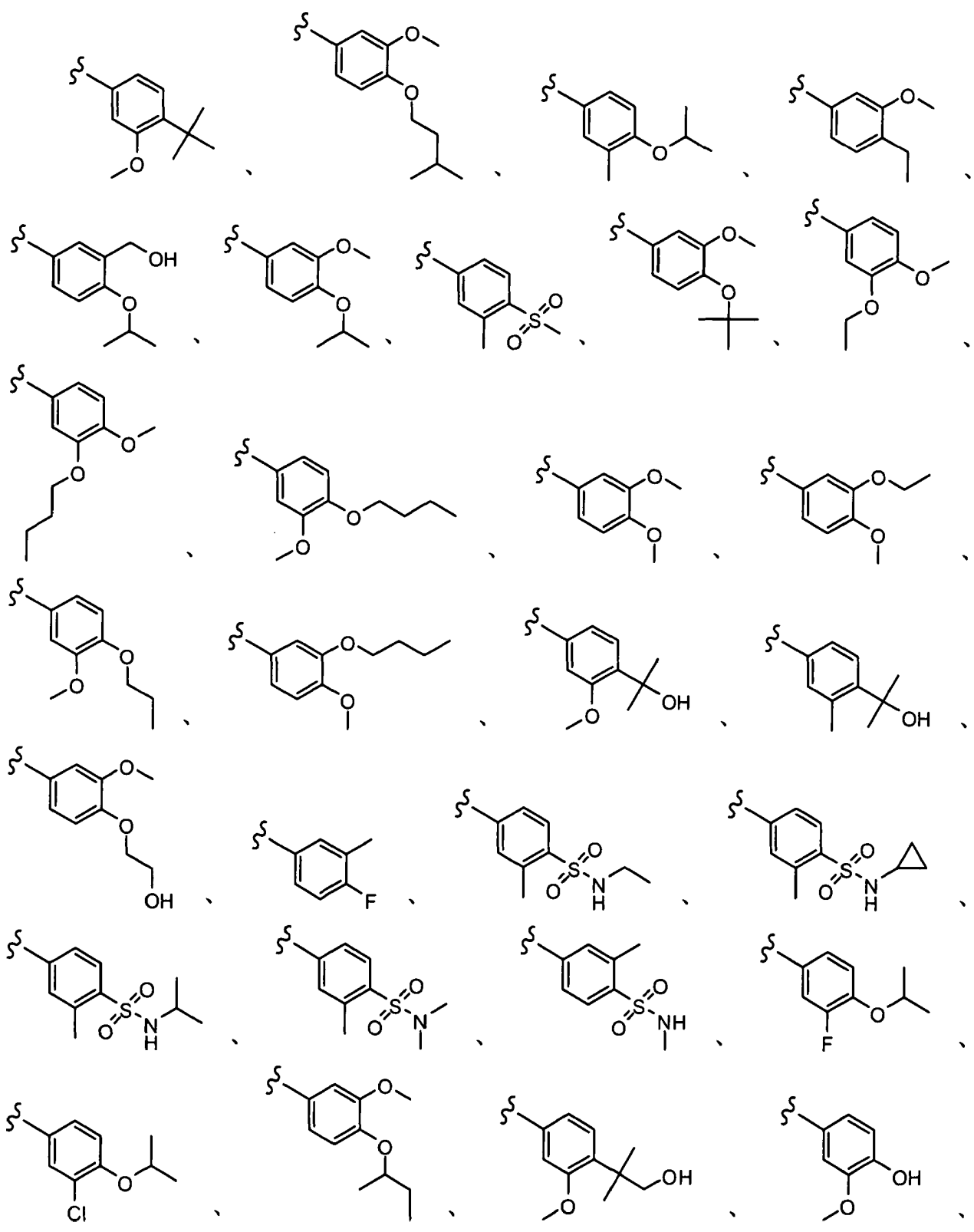
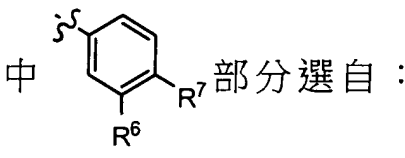
在另一實施例中，本發明係關於一種式IA化合物及隨附定義，其中 R^6 為 H、 CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CN 、Ph、 SO_2CH_3 、 OH 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、F、Cl 或 CH_2OH 。

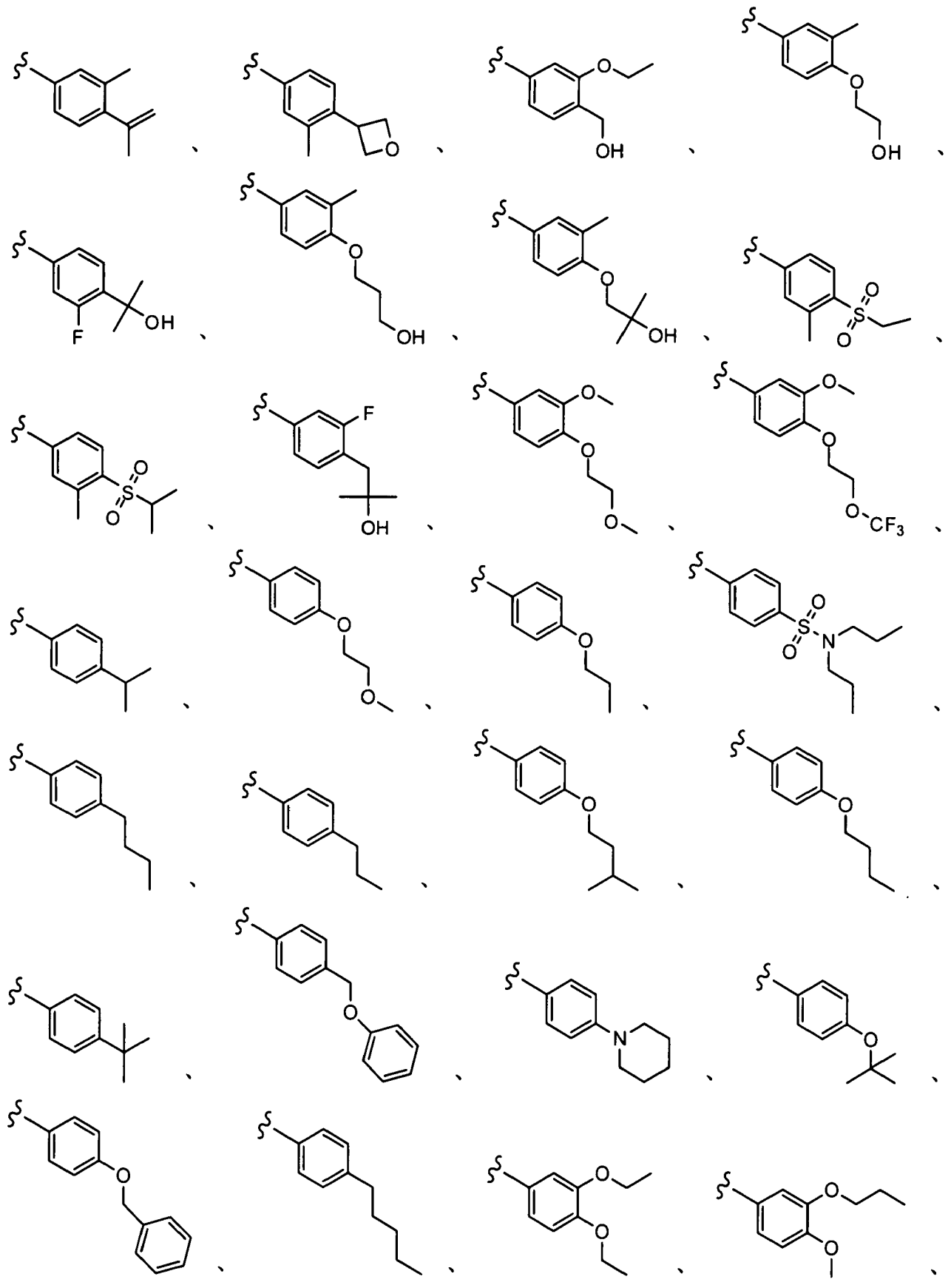
在另一實施例中，本發明係關於一種式IA化合物及隨附定義，其中 R^7 為 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 tBu 、Cl、F、 OH 、 $C(=CH_2)CH_3$ 、 $OC(=CH_2)CH_3$ 、 OCH_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2OH 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $OtBu$ 、 $OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、、 SO_2CH_3 、 SO_2tBu 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、、 $SO_2NH(CH_3)$ 、 $SO_2NH(CH(CH_2)_2)$ 、 $SO_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $SO_2NH(CH(CH_3)_2)$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、、 OPh 、Ph、、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2OPh 、、 OCH_2Ph 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2Ph 、、 $CCCH_2OCH_3$ 、 SO_2CHF_2 、 OCF_3 、、 $OCHF_2$ 、、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 OCH_2tBu 、、 OCH_2CF_3 、、

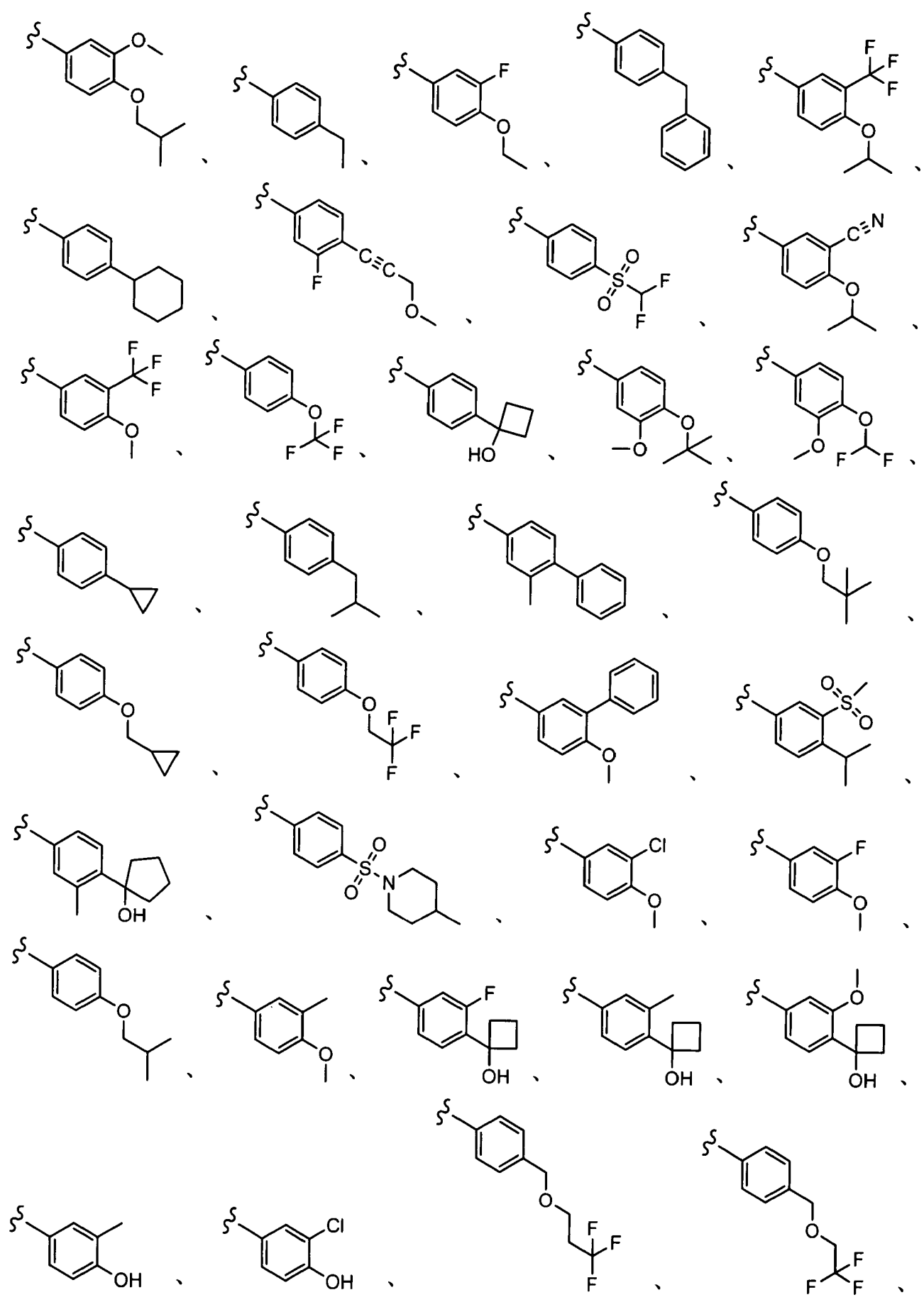


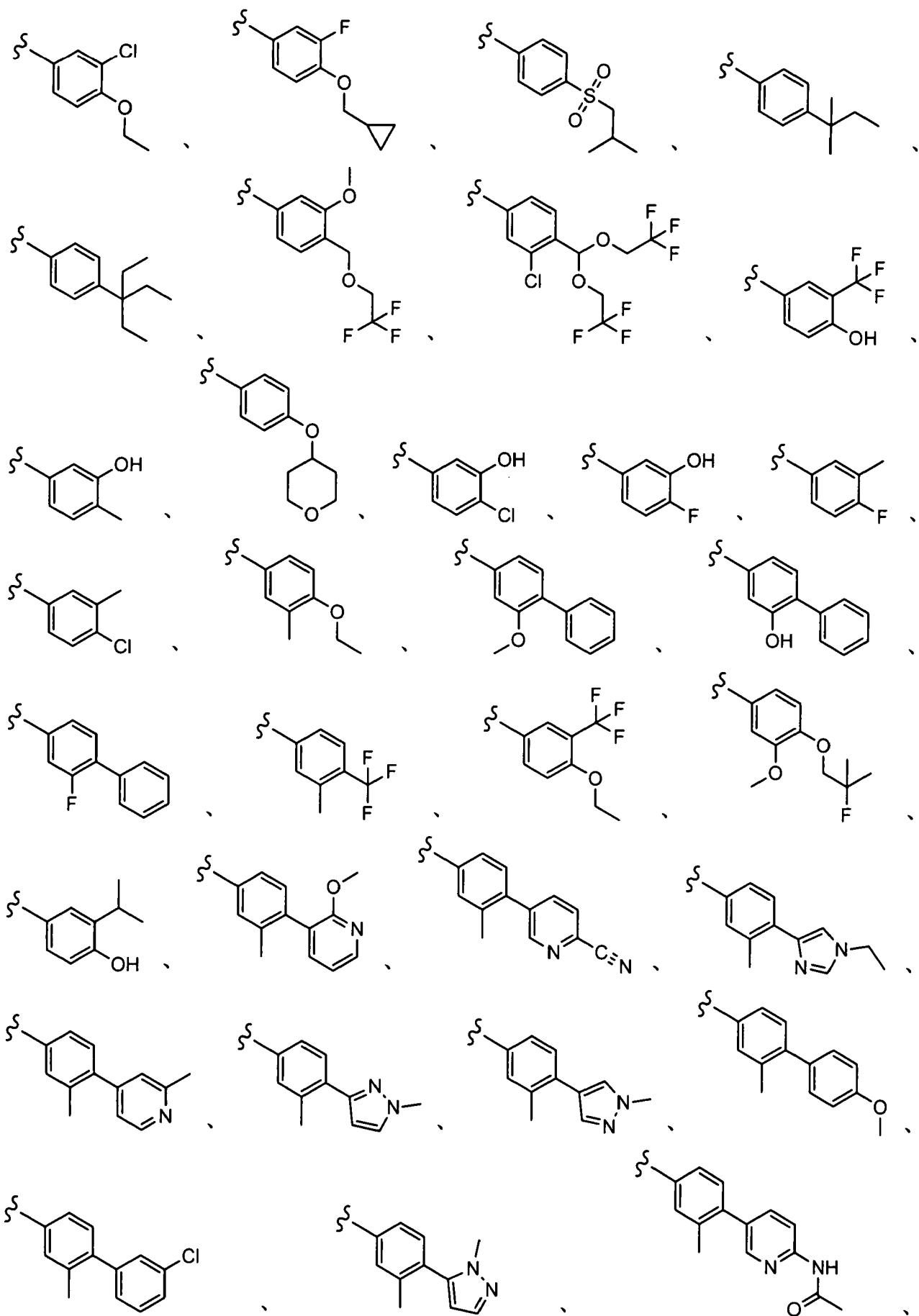
在另一實施例中，本發明係關於一種式IA化合物及隨附定義，其中 R^2 為H、 CF_3 、 COCF_3 、 COtBu 、Cl、 COCH_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 或CN； R^3 為H、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、苯甲基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ 、環丁基、 COCH_3 、 CO_2CH_3 、 COH 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 或 CONHCH_3 ； R^6 為 CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2OH 、F或Cl；且 R^7 為F、 CH_2CH_3 、 tBu 、OH、 OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 OtBu 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\xi-\text{C}_3\text{H}_4-\text{O}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\xi-\text{SO}_2-\text{C}_3\text{H}_4$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2)_2)$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 。

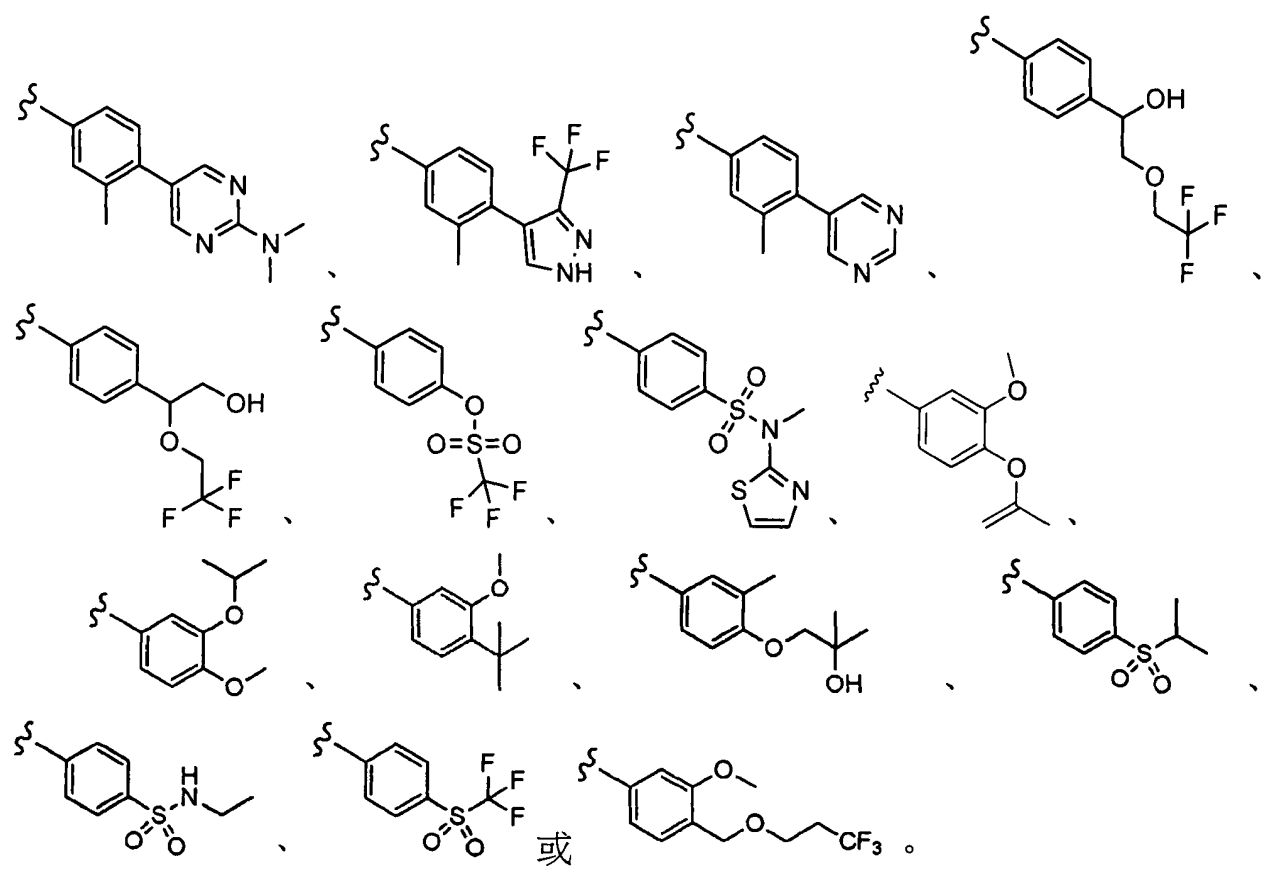
在另一實施例中，本發明係關於一種式IA化合物及隨附定義，其





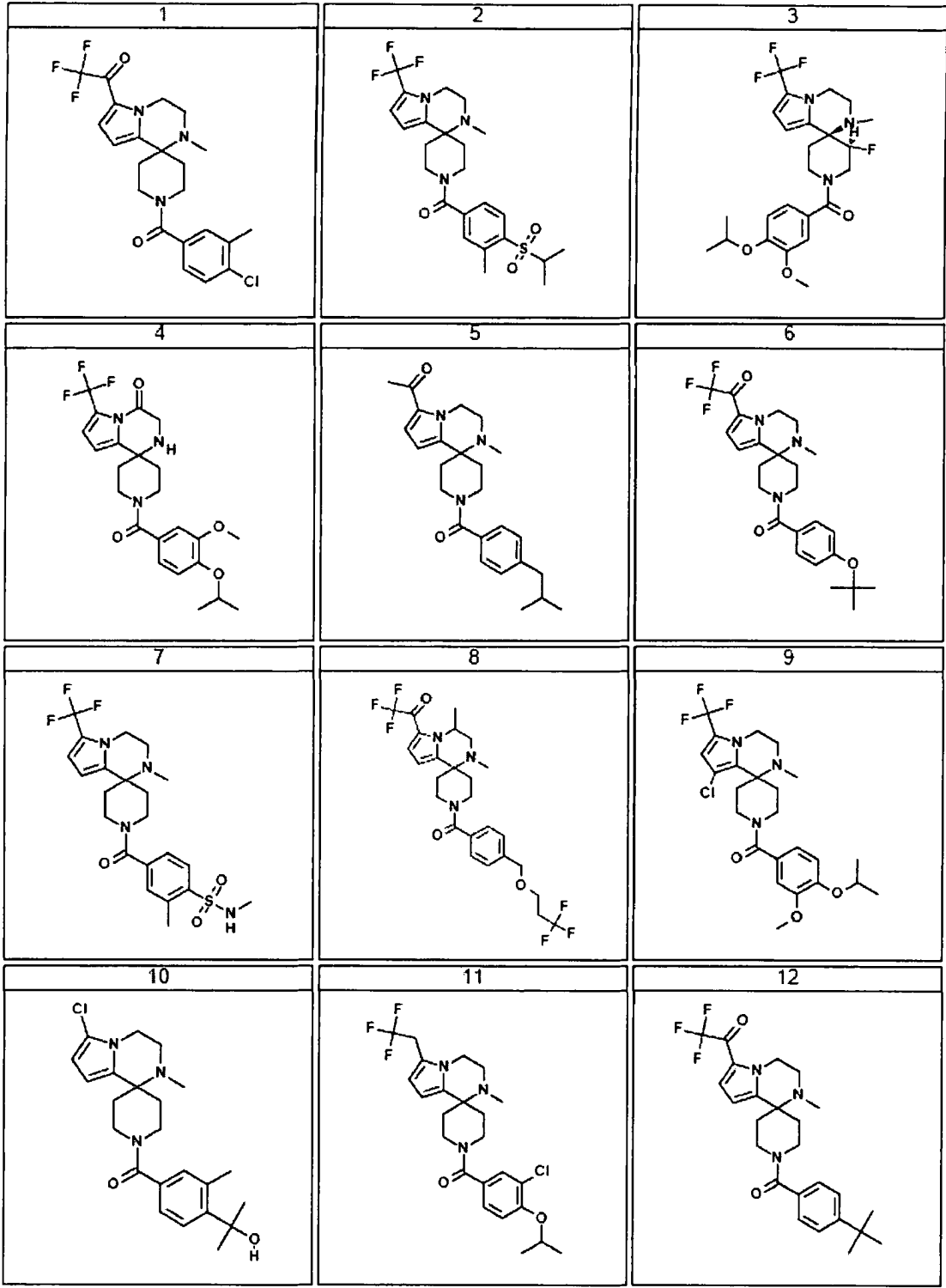


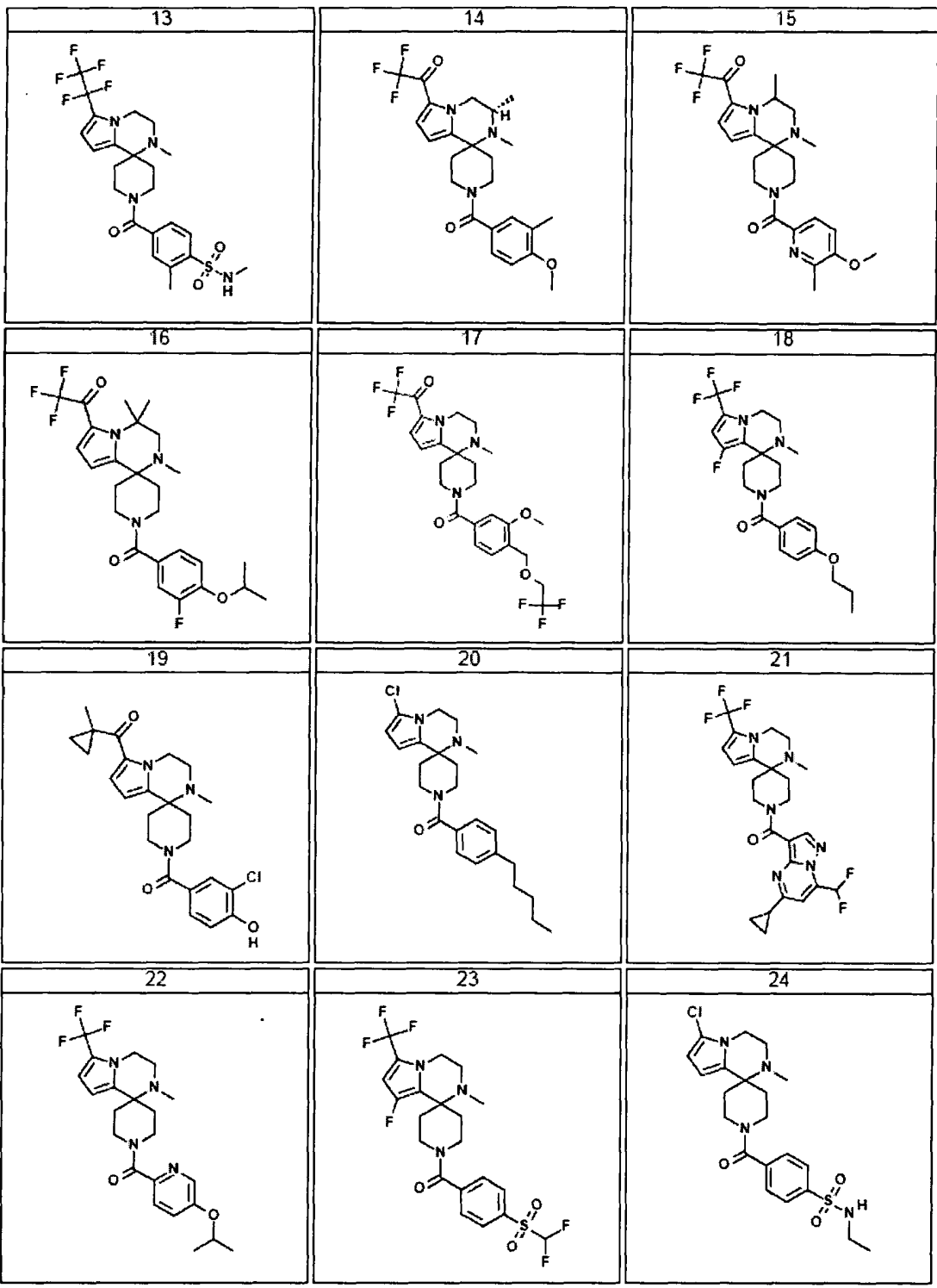


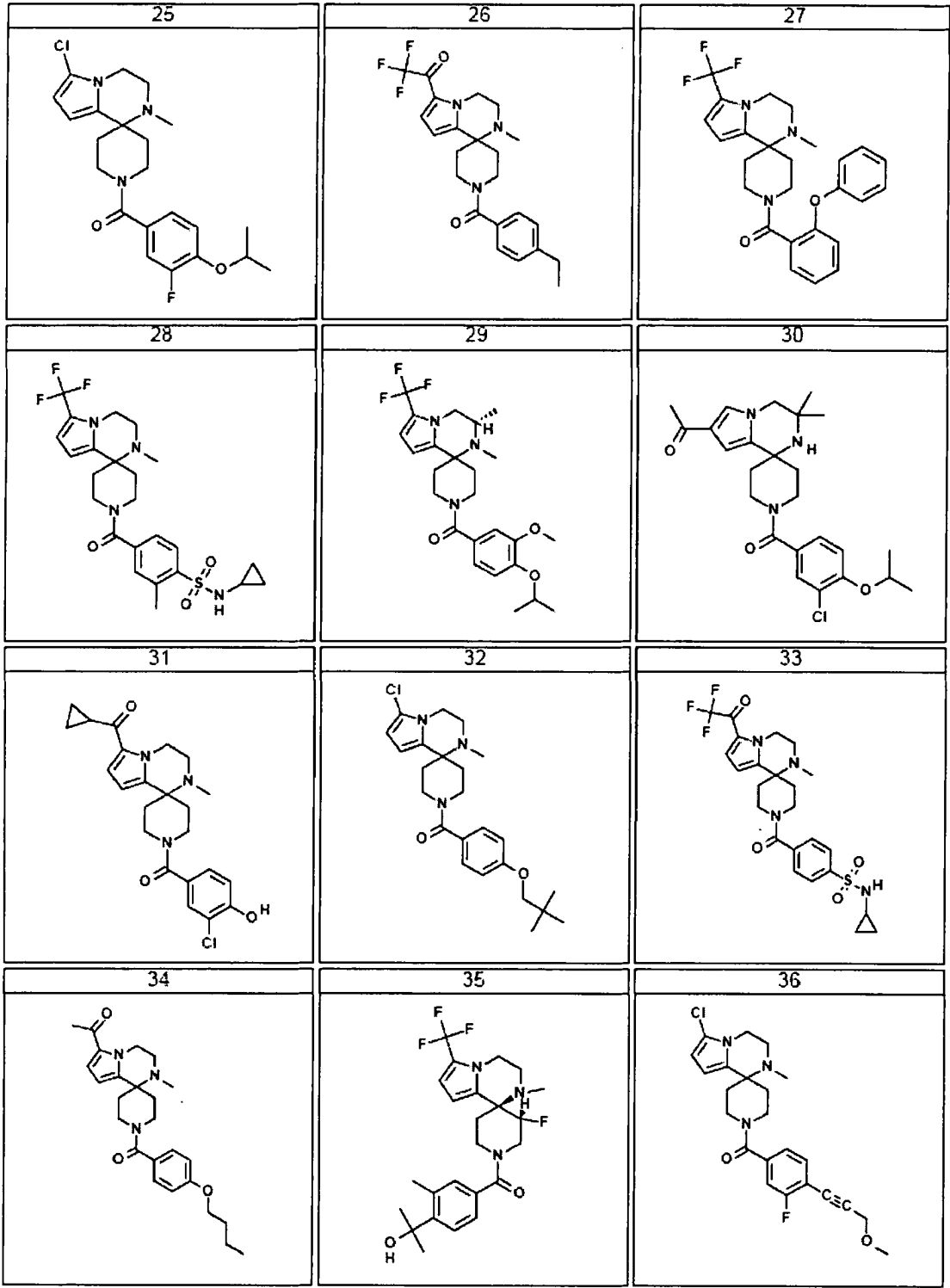


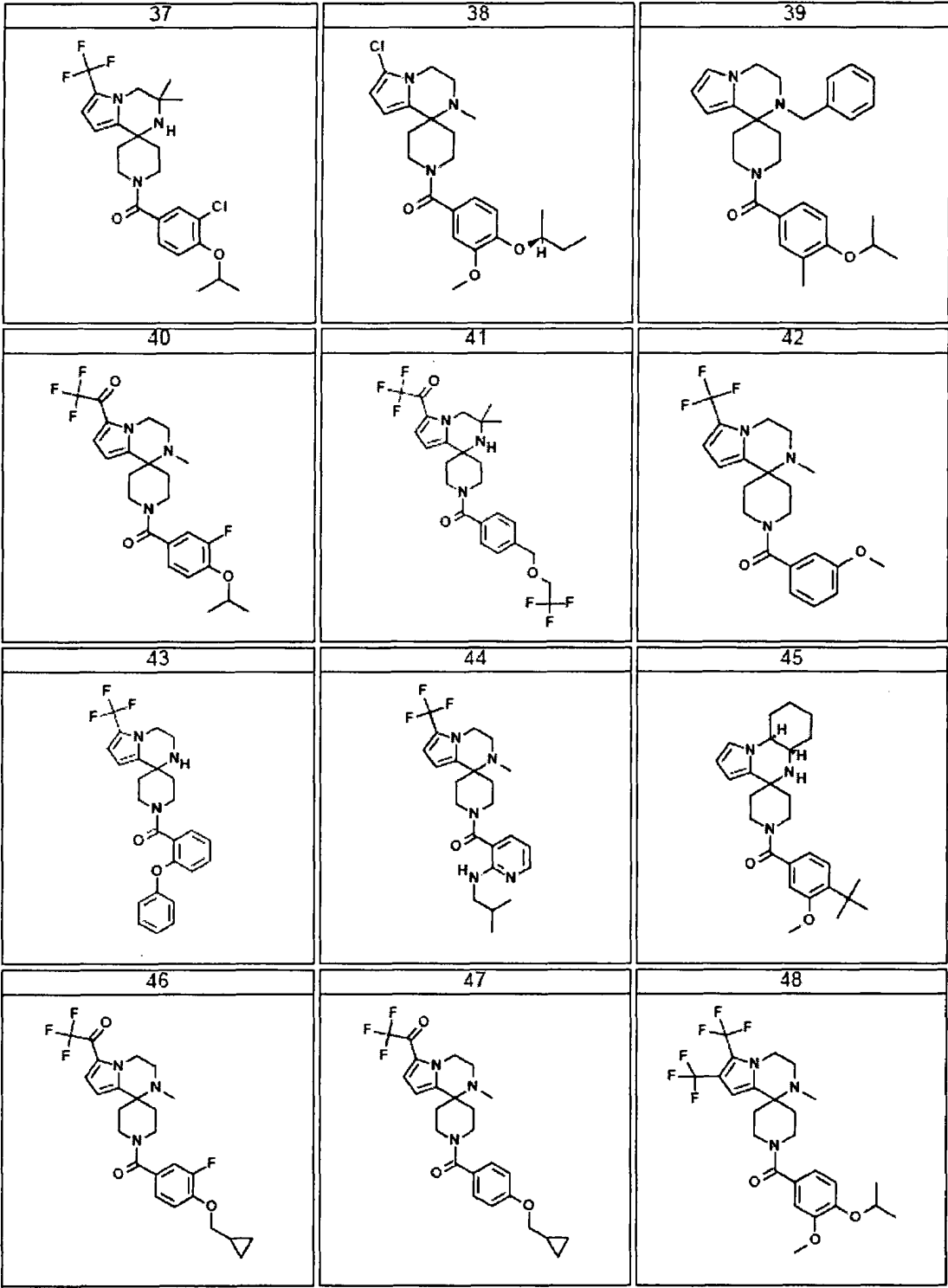
在另一實施例中，本發明係關於一種式I化合物，其中該化合物係選自表1：

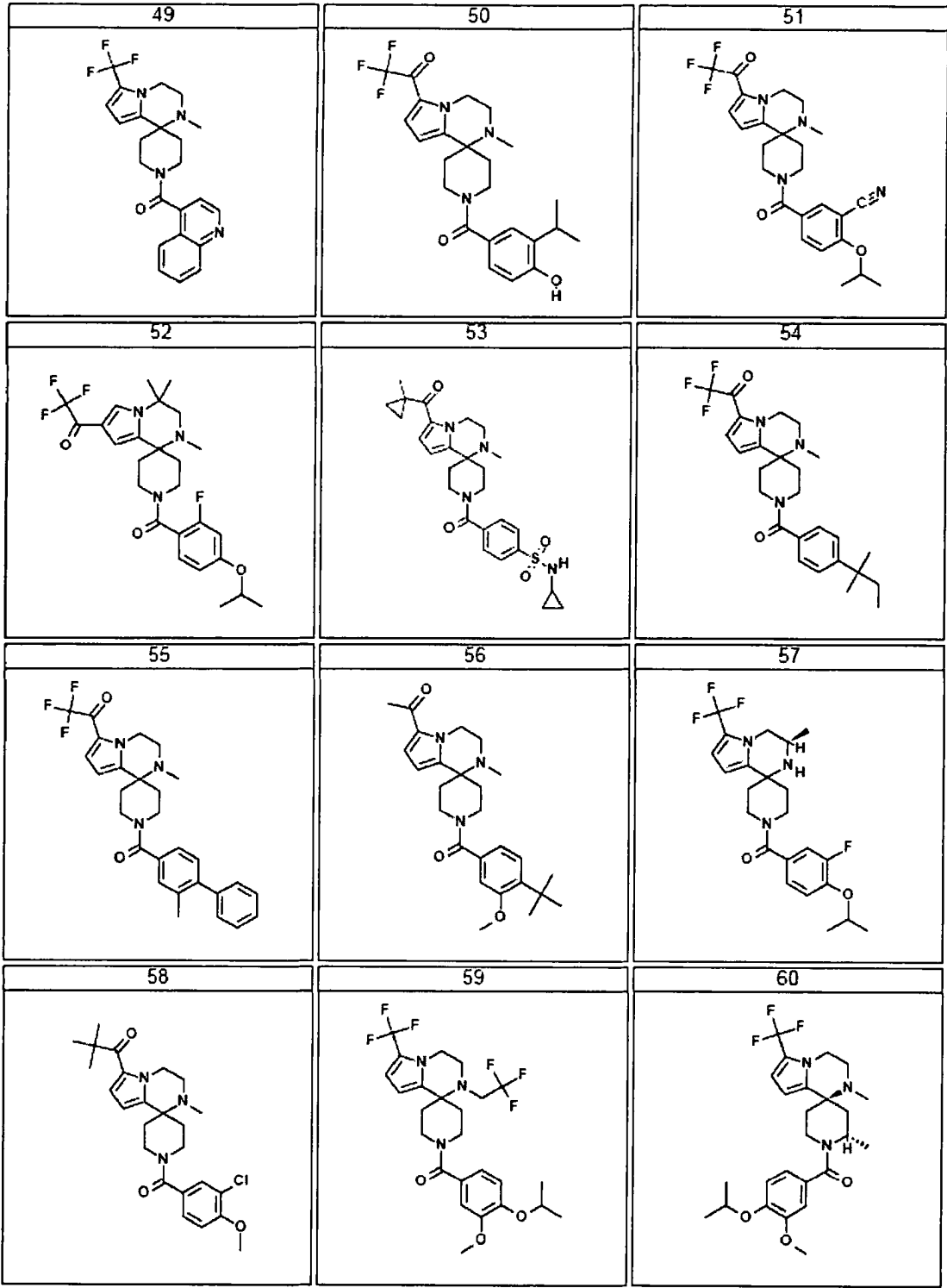


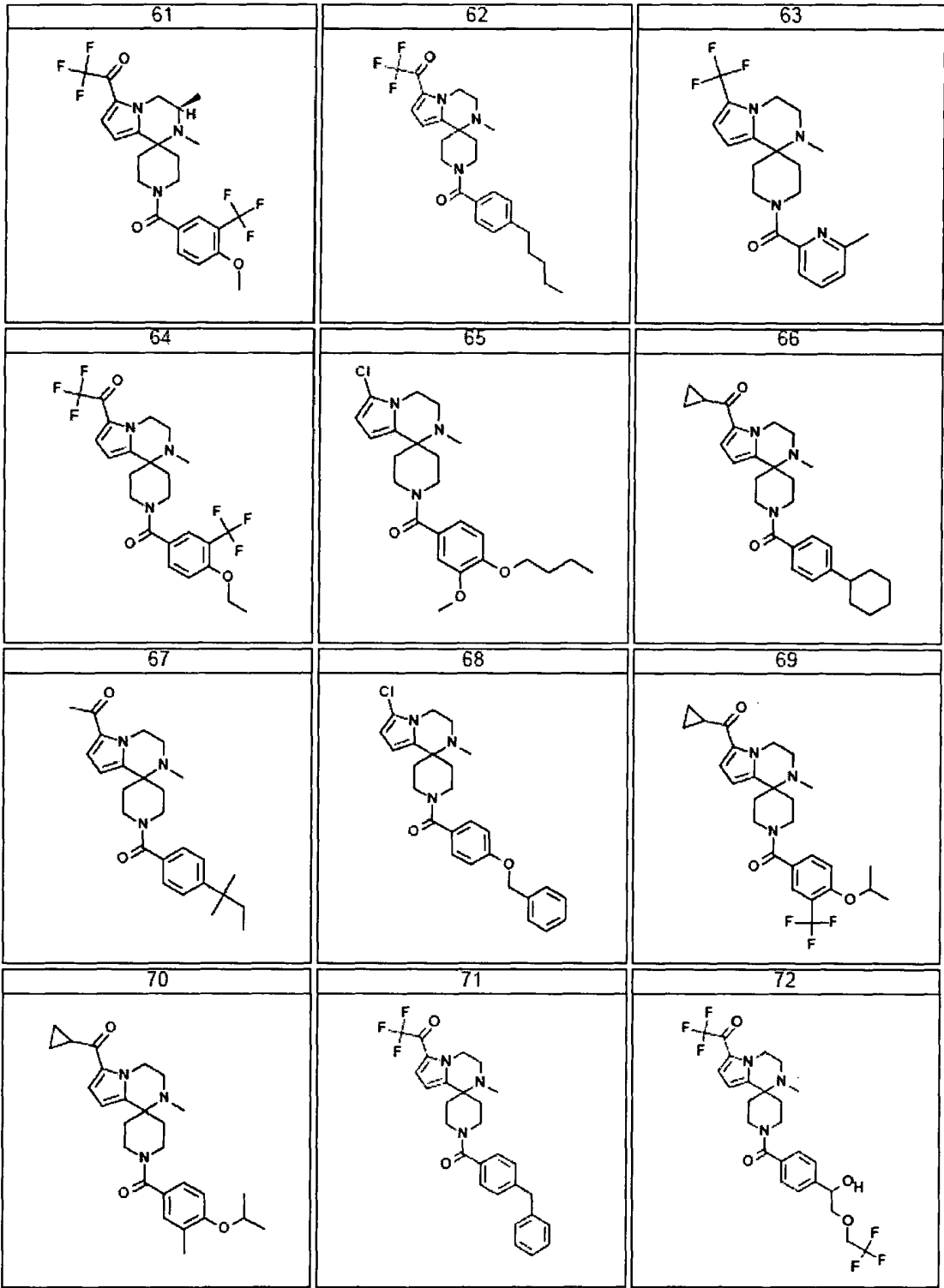


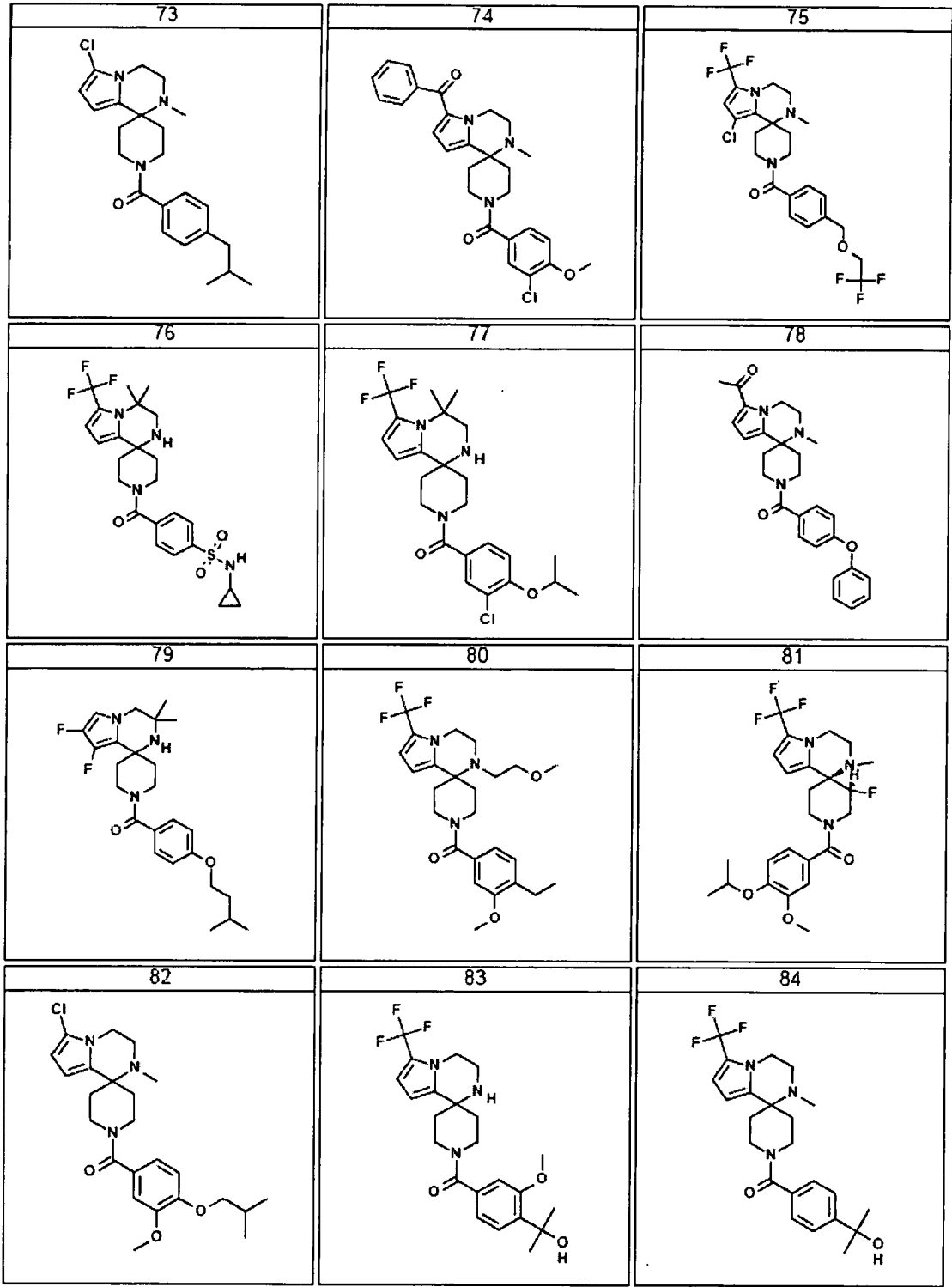


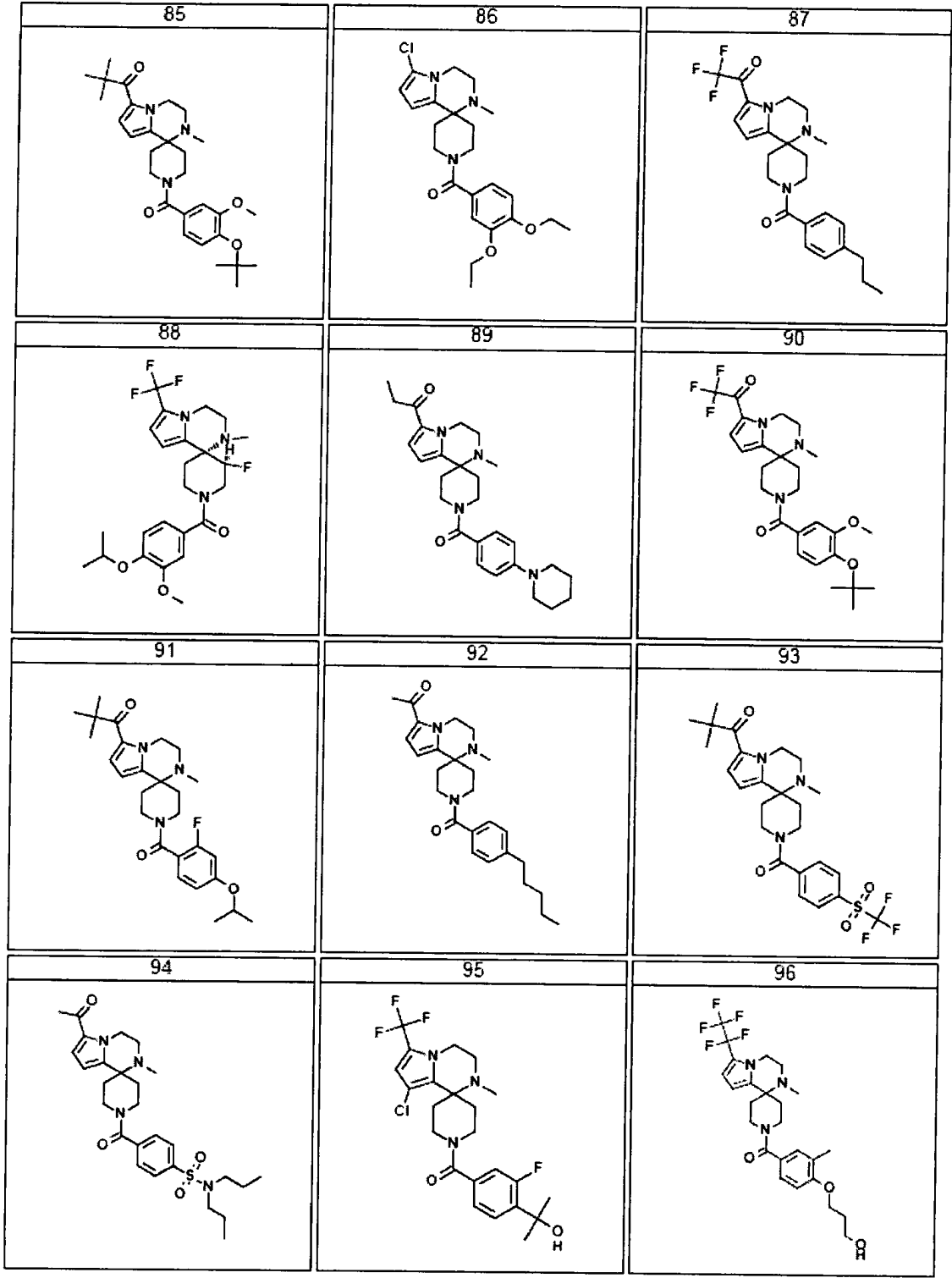


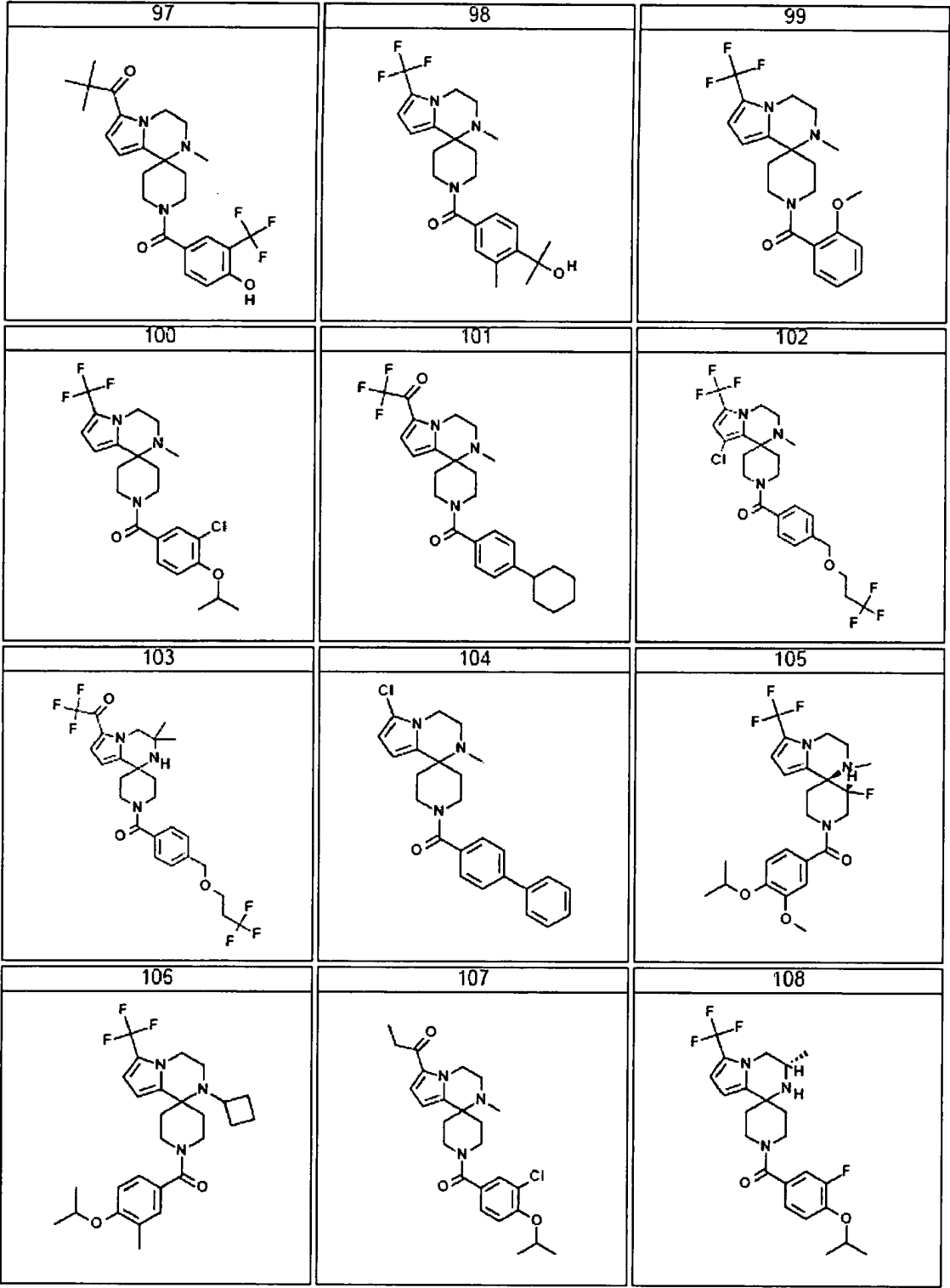


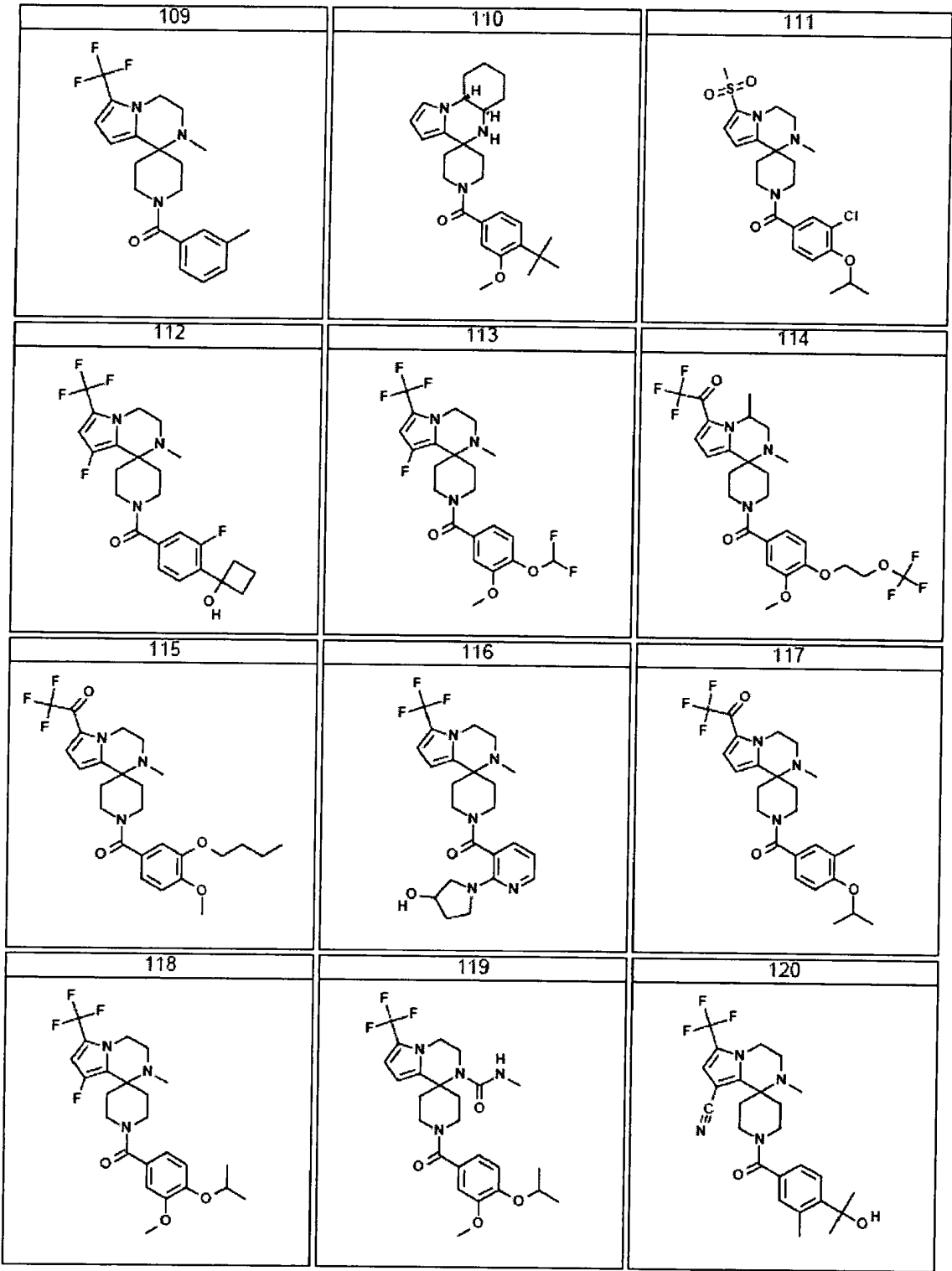


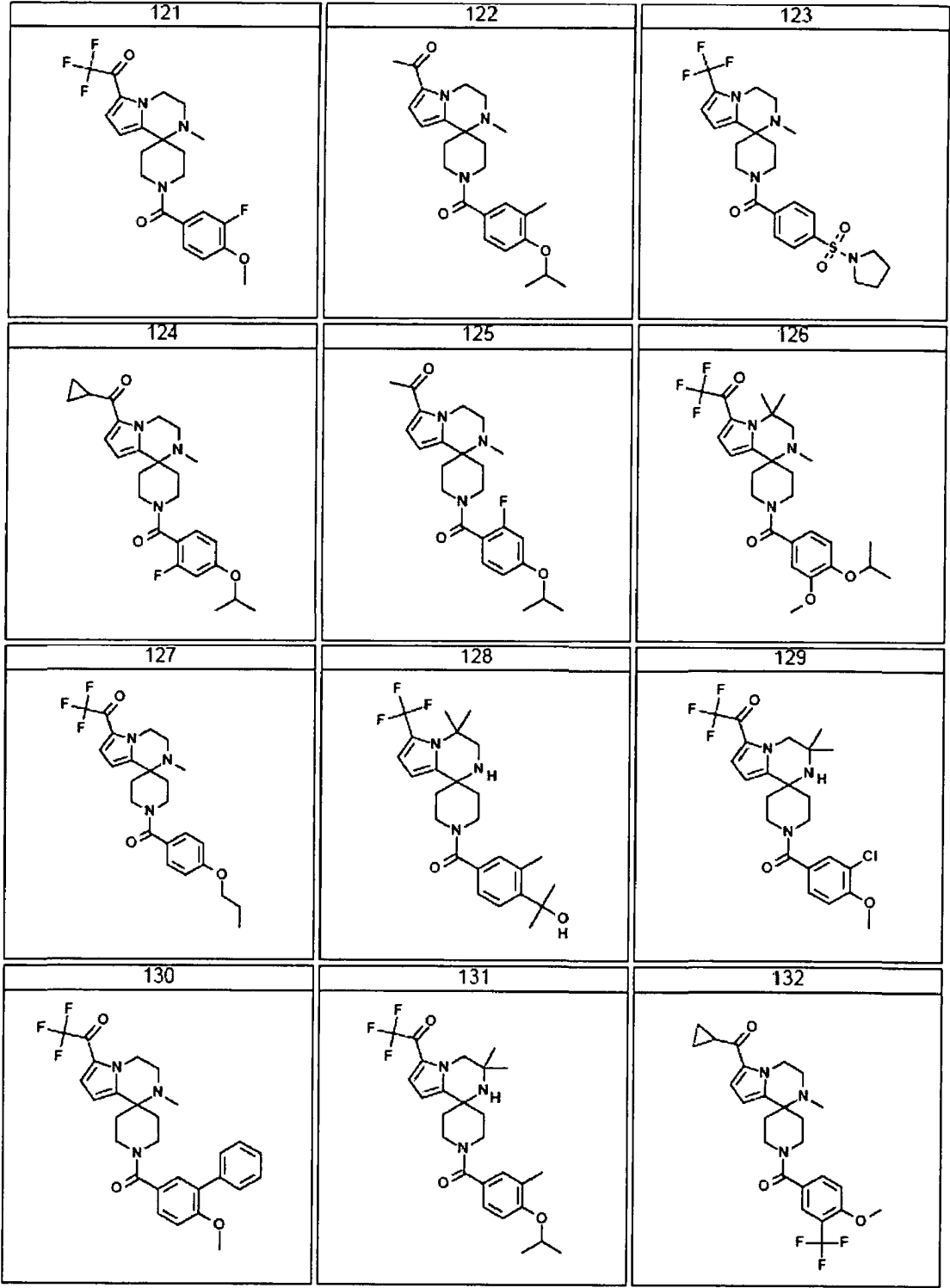


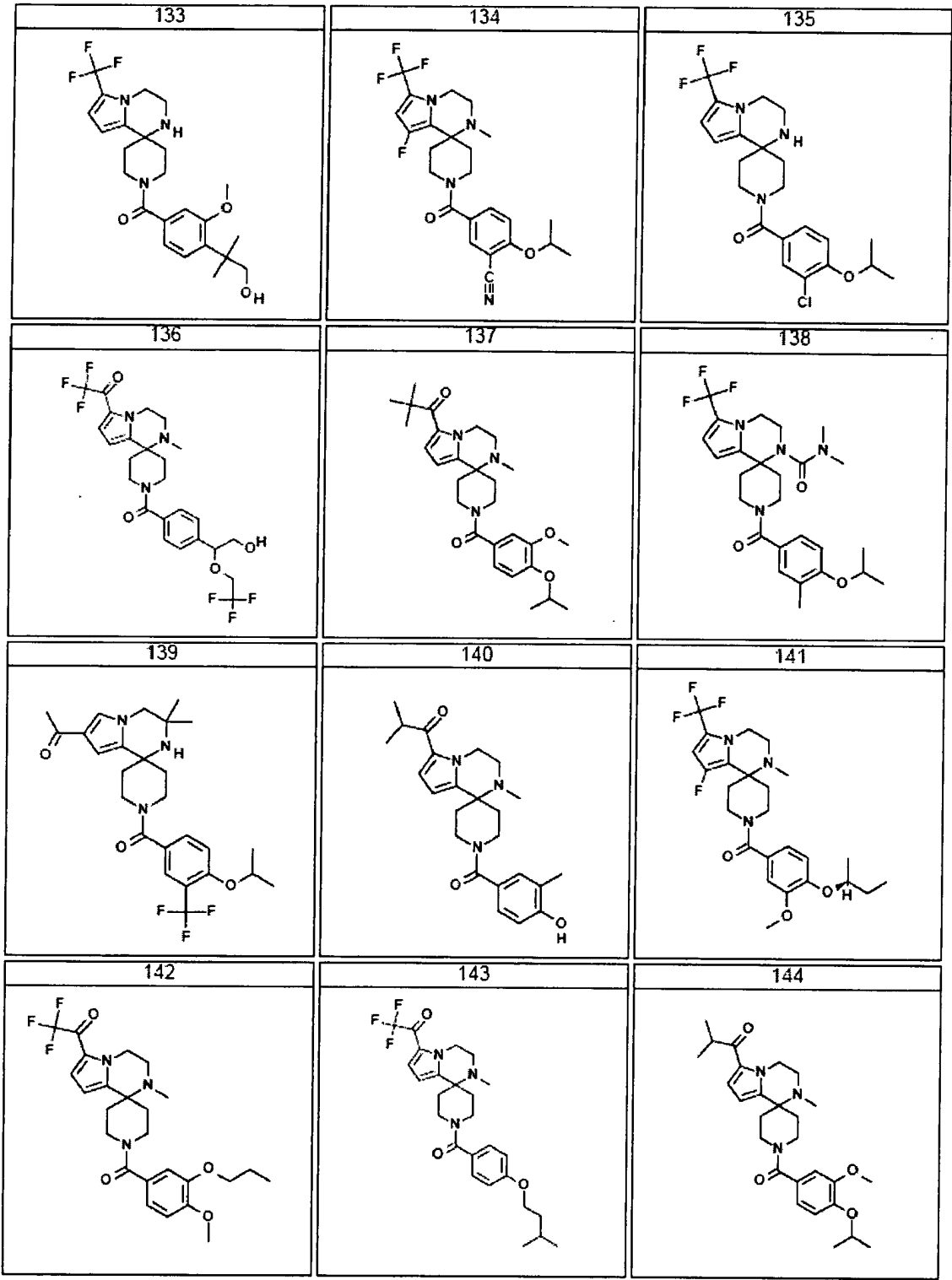


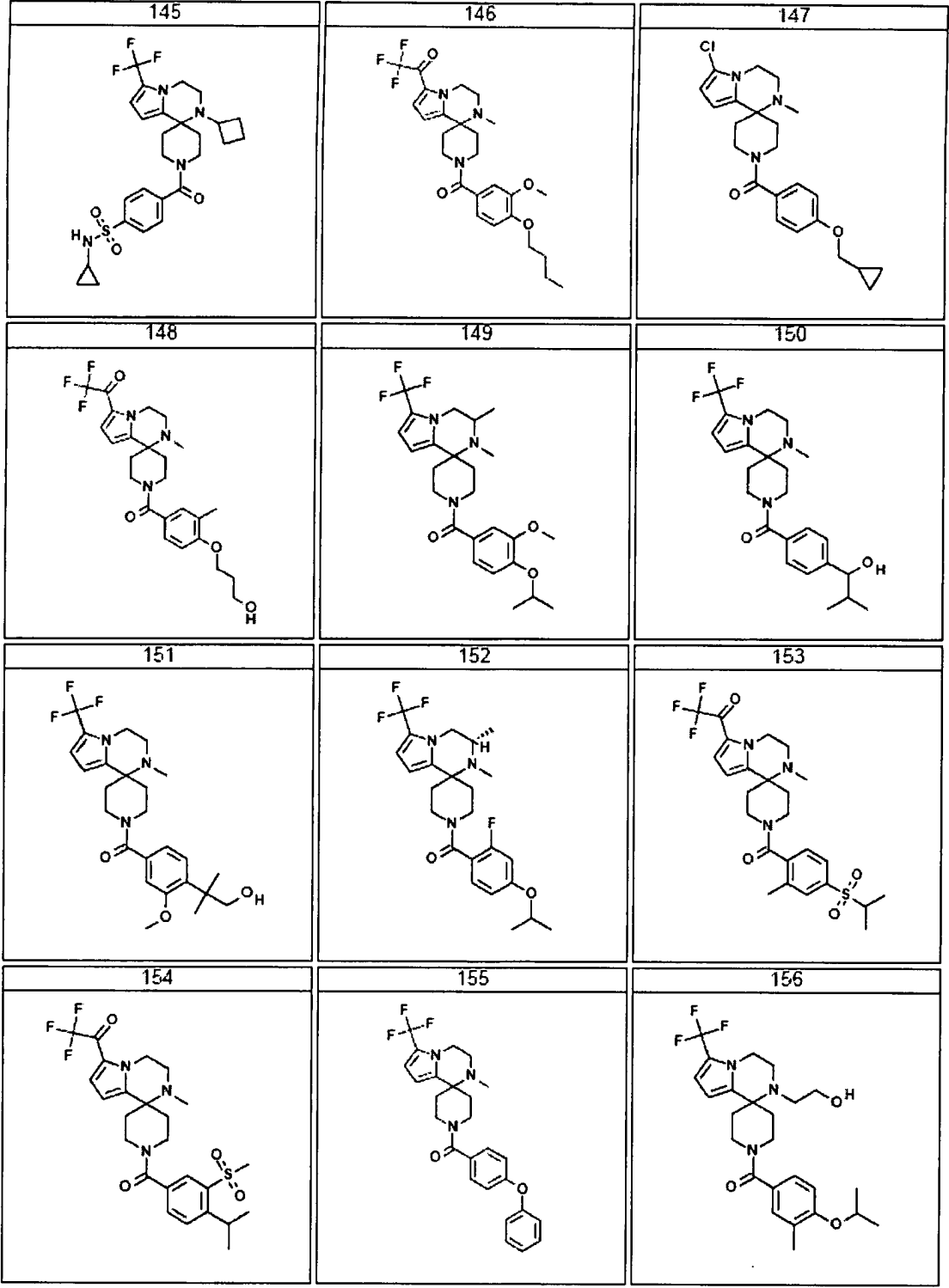


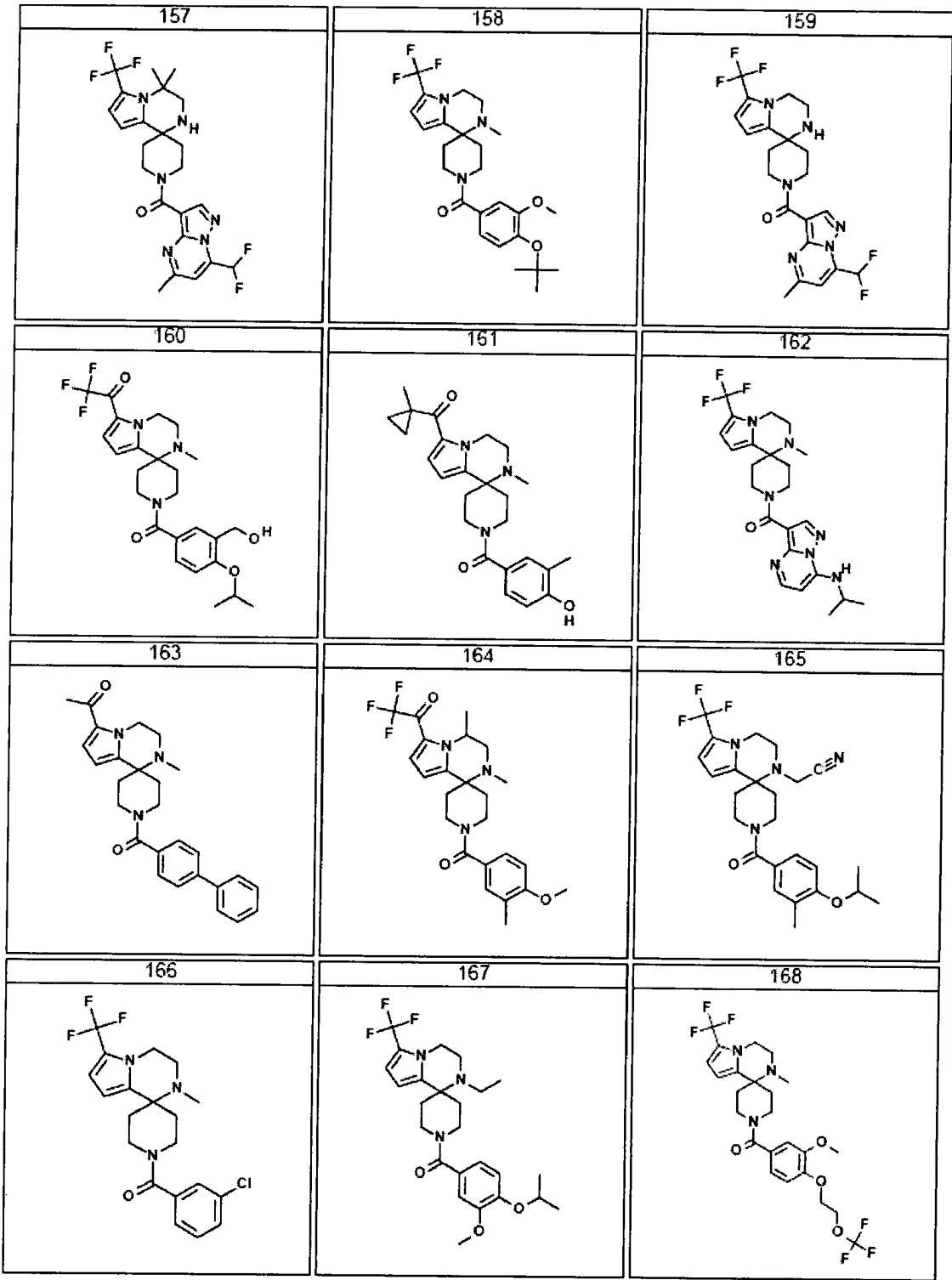


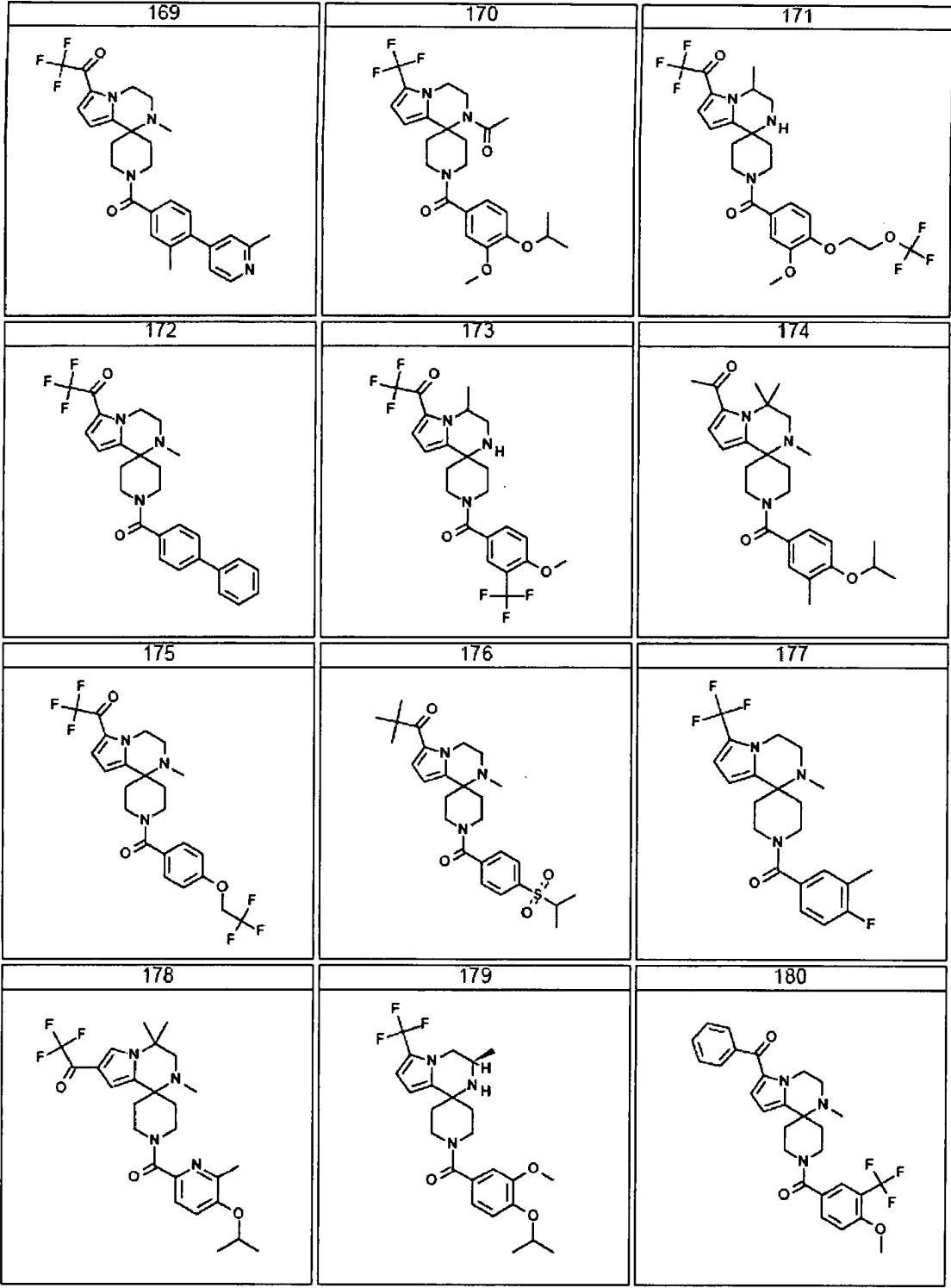


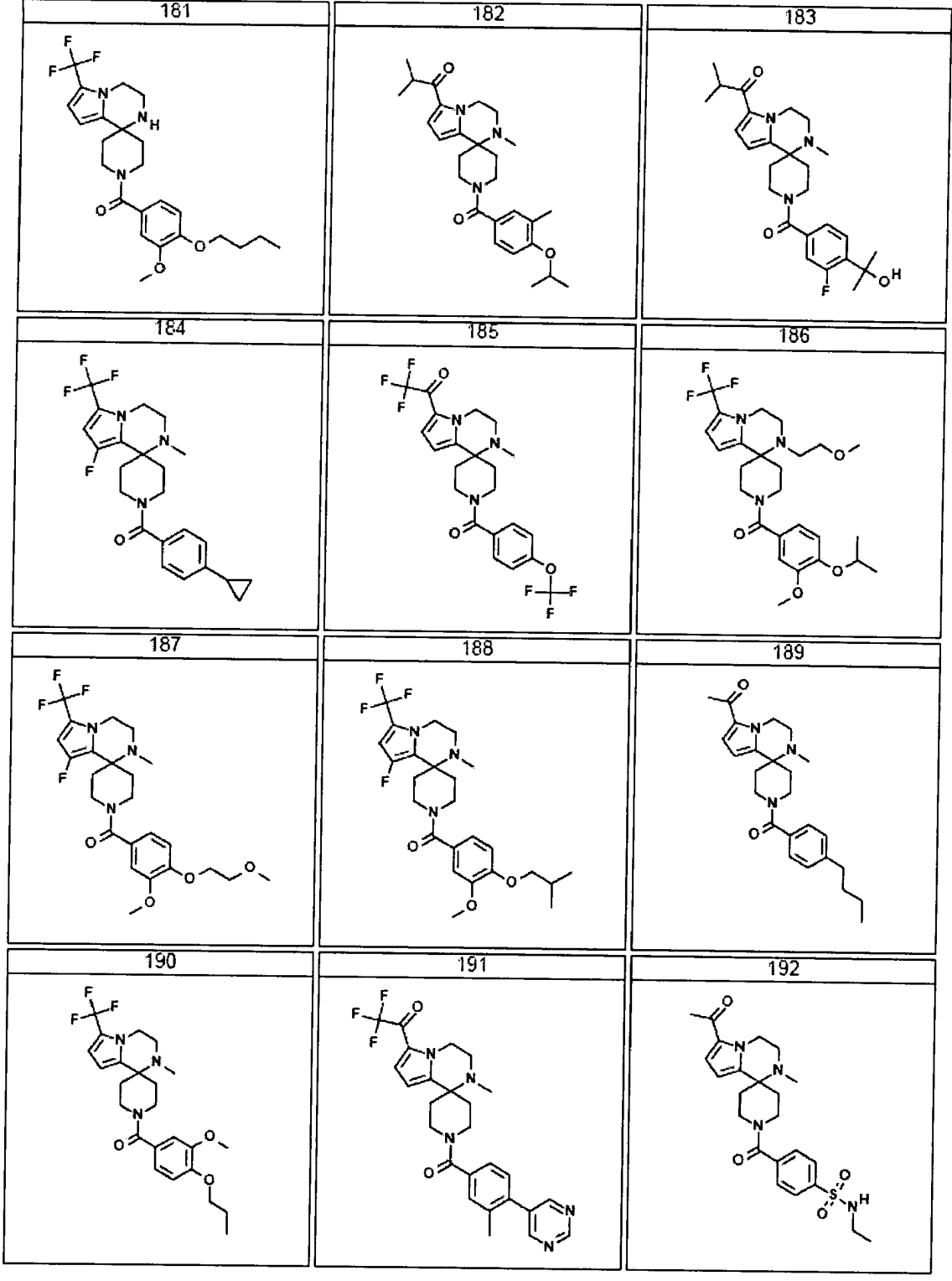


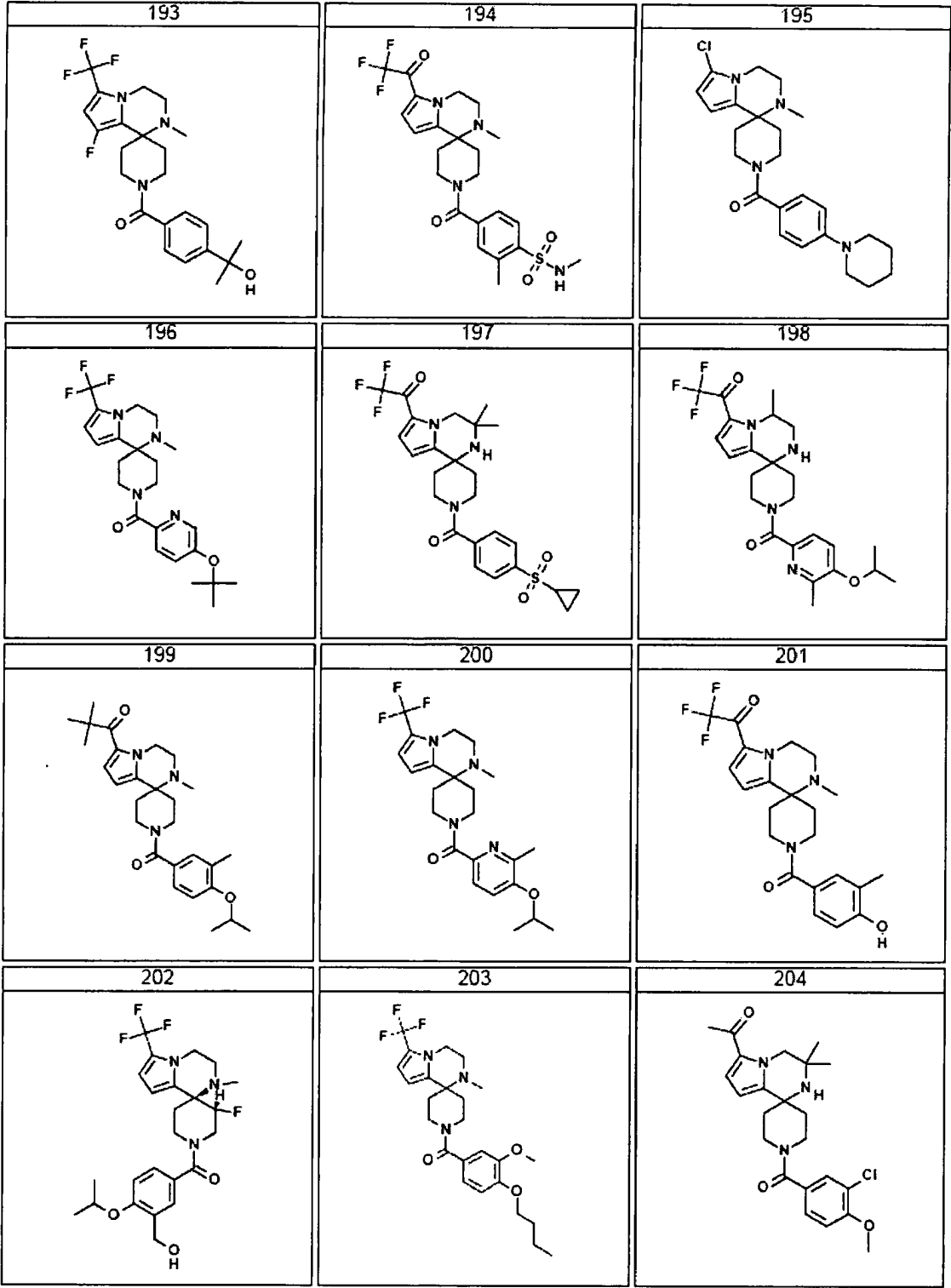


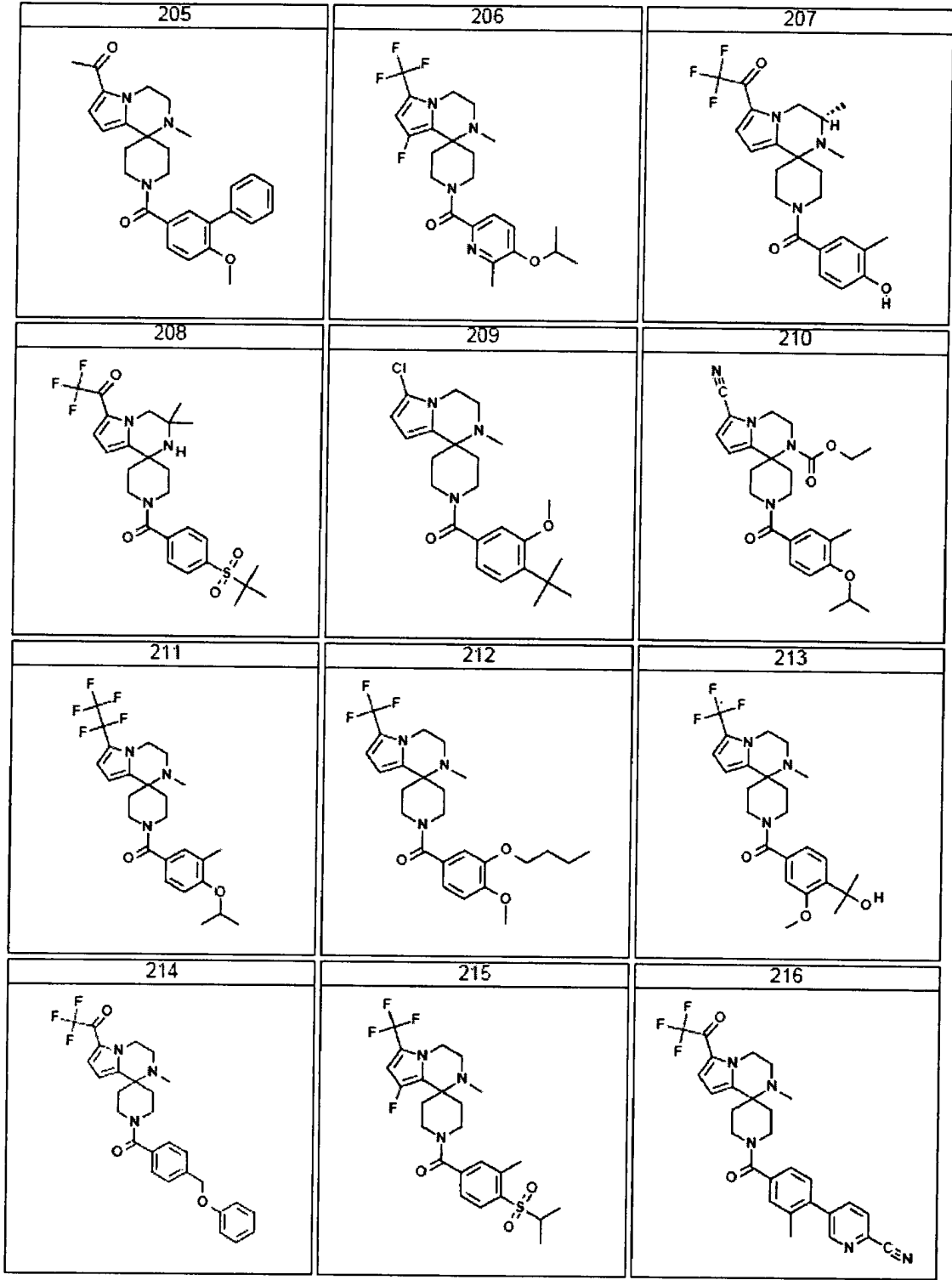


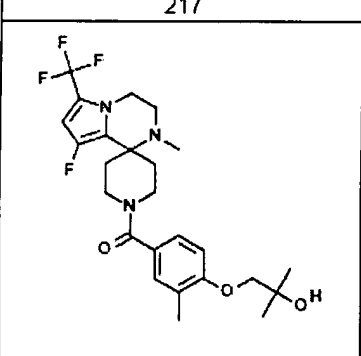
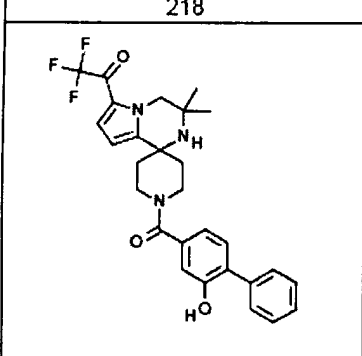
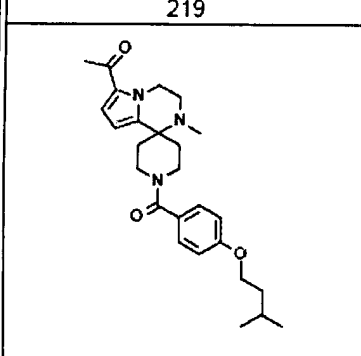
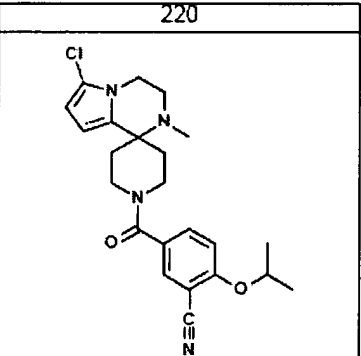
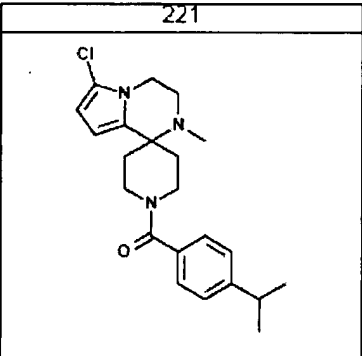
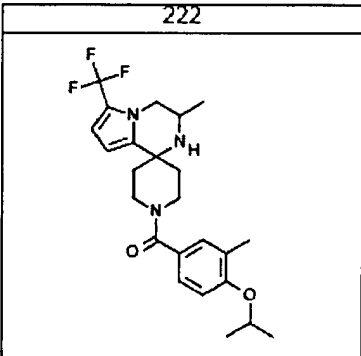
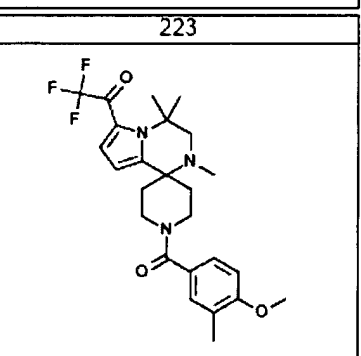
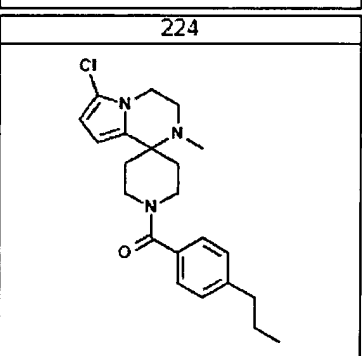
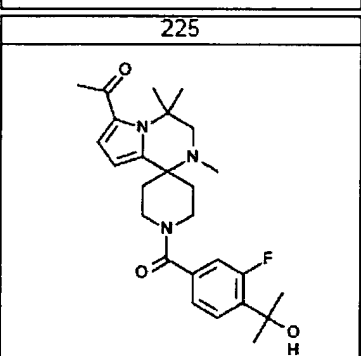
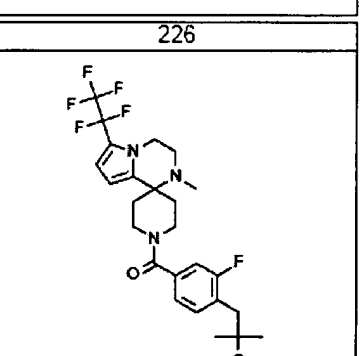
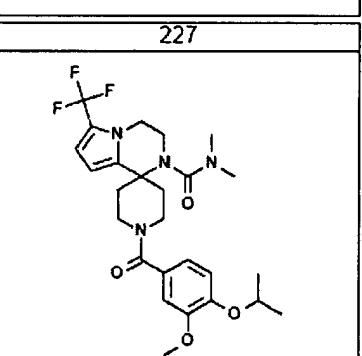
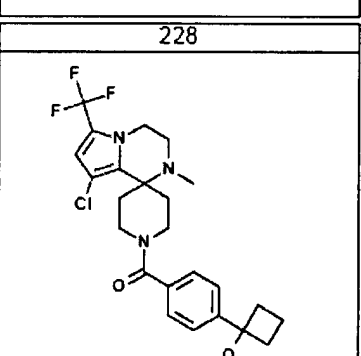


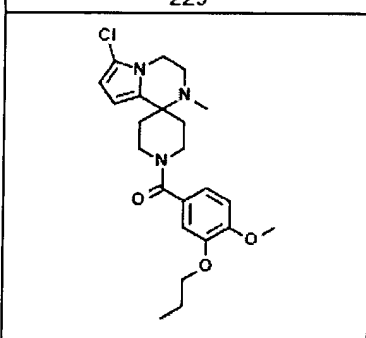
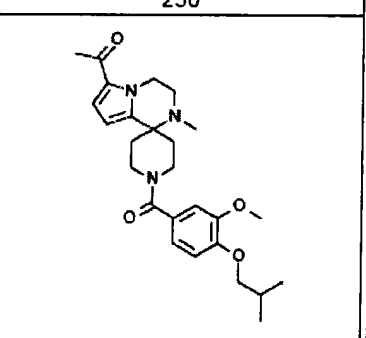
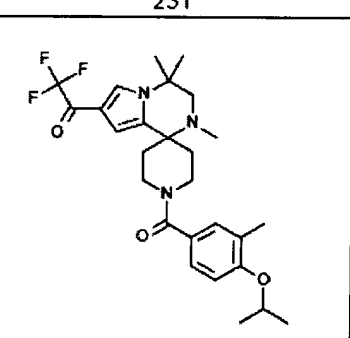
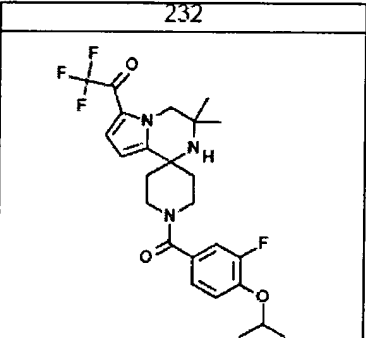
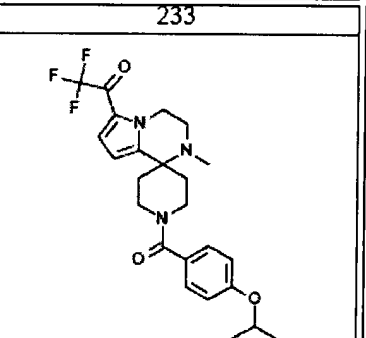
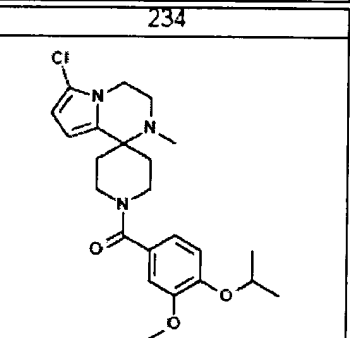
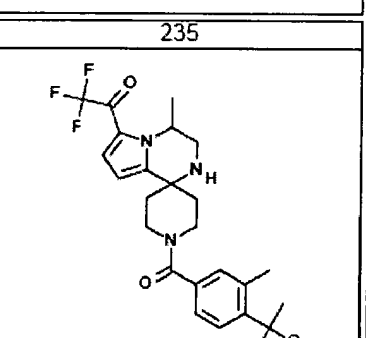
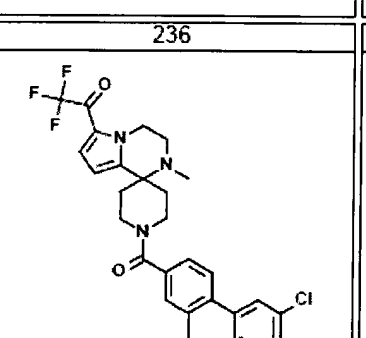
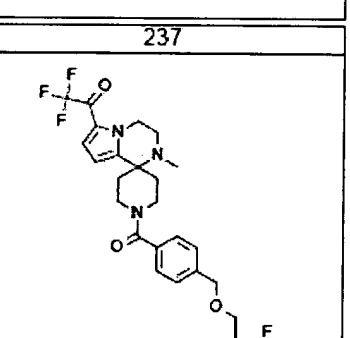
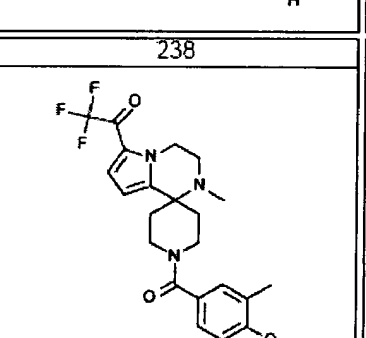
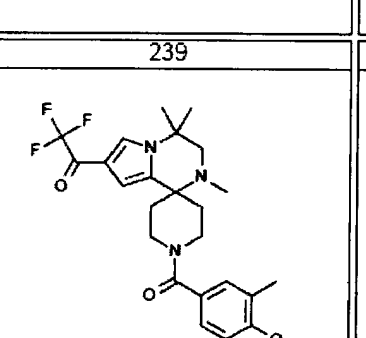
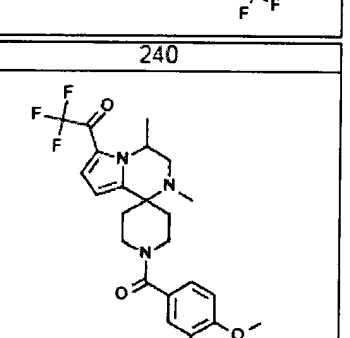




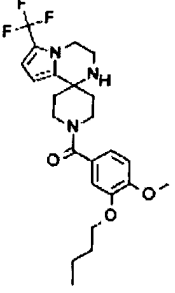
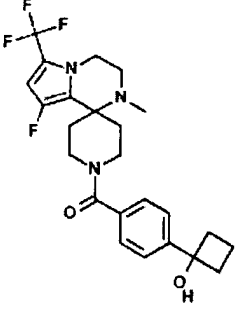
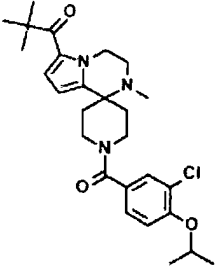
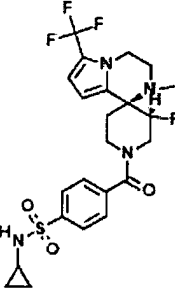
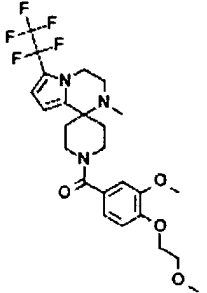
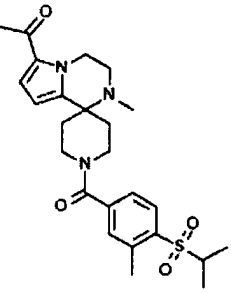
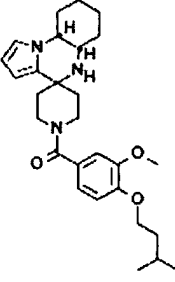
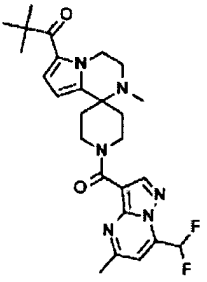
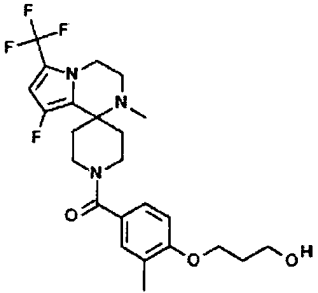
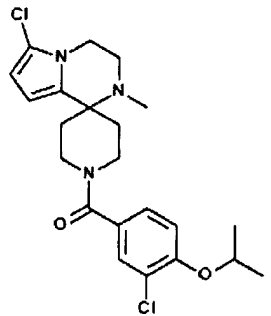
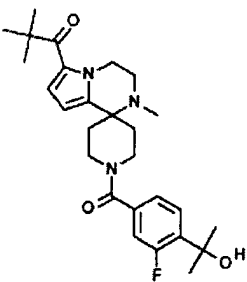
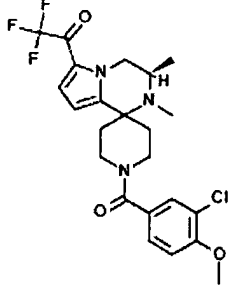


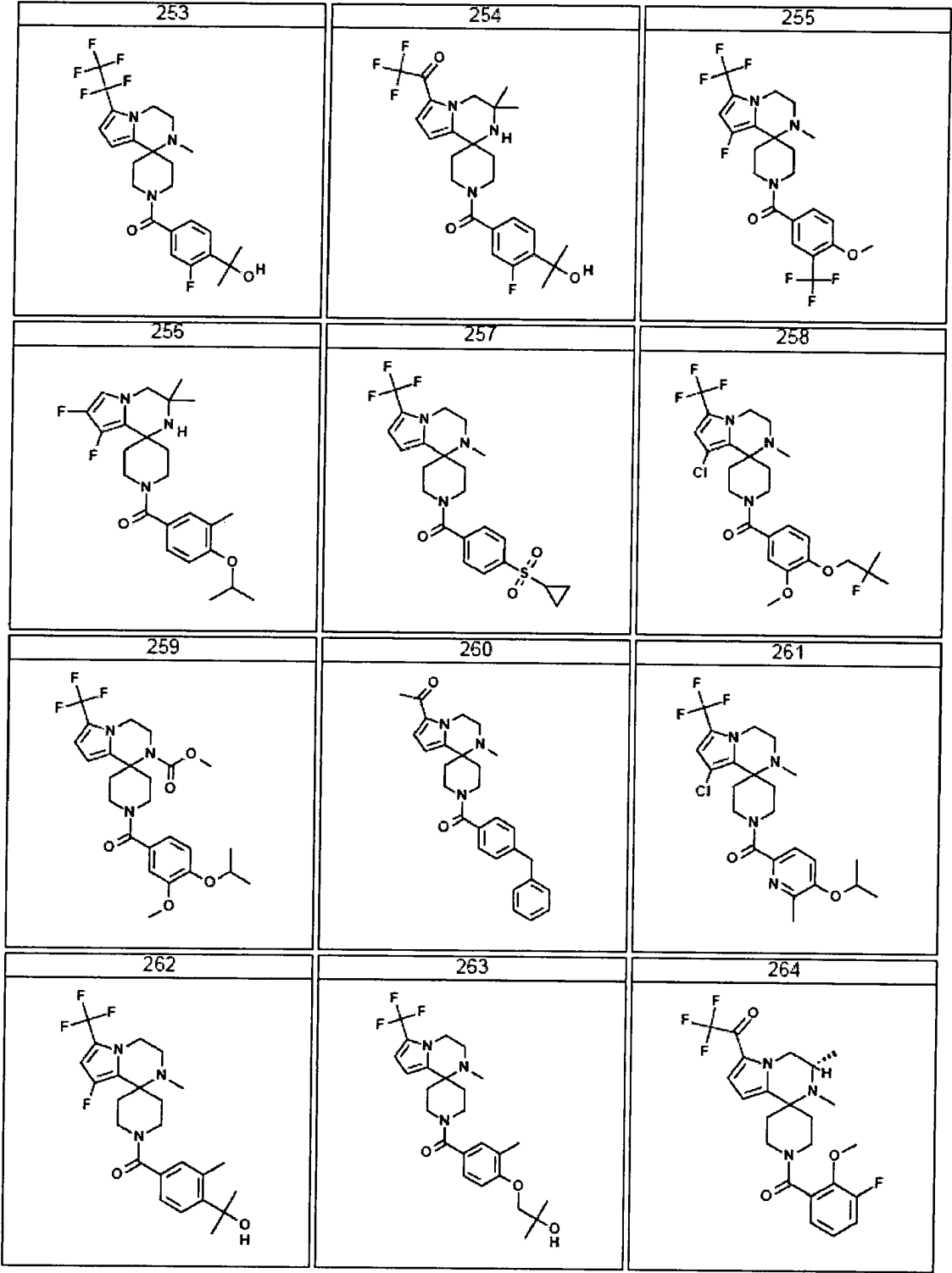


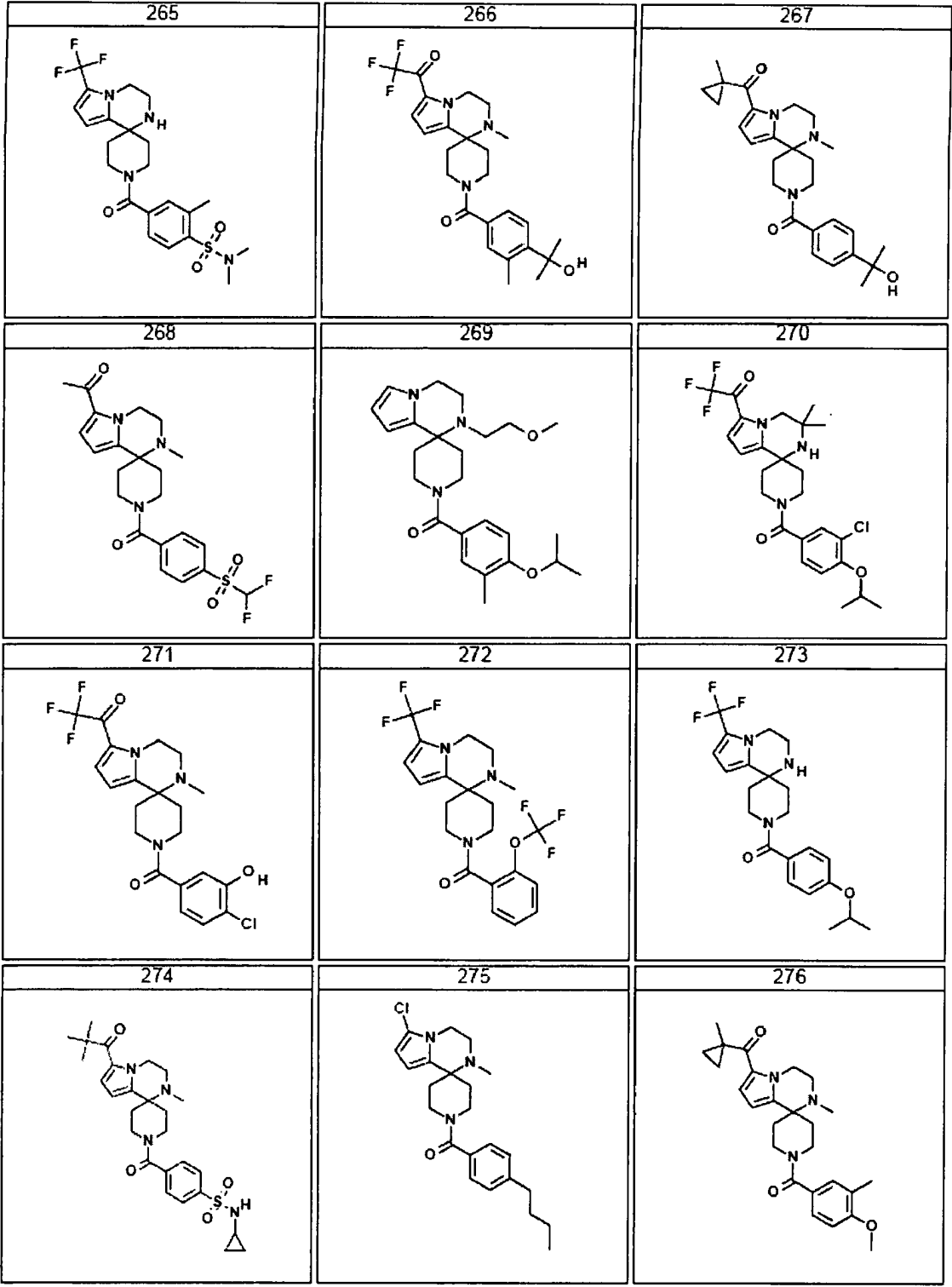
<p>217</p> 	<p>218</p> 	<p>219</p> 
<p>220</p> 	<p>221</p> 	<p>222</p> 
<p>223</p> 	<p>224</p> 	<p>225</p> 
<p>226</p> 	<p>227</p> 	<p>228</p> 

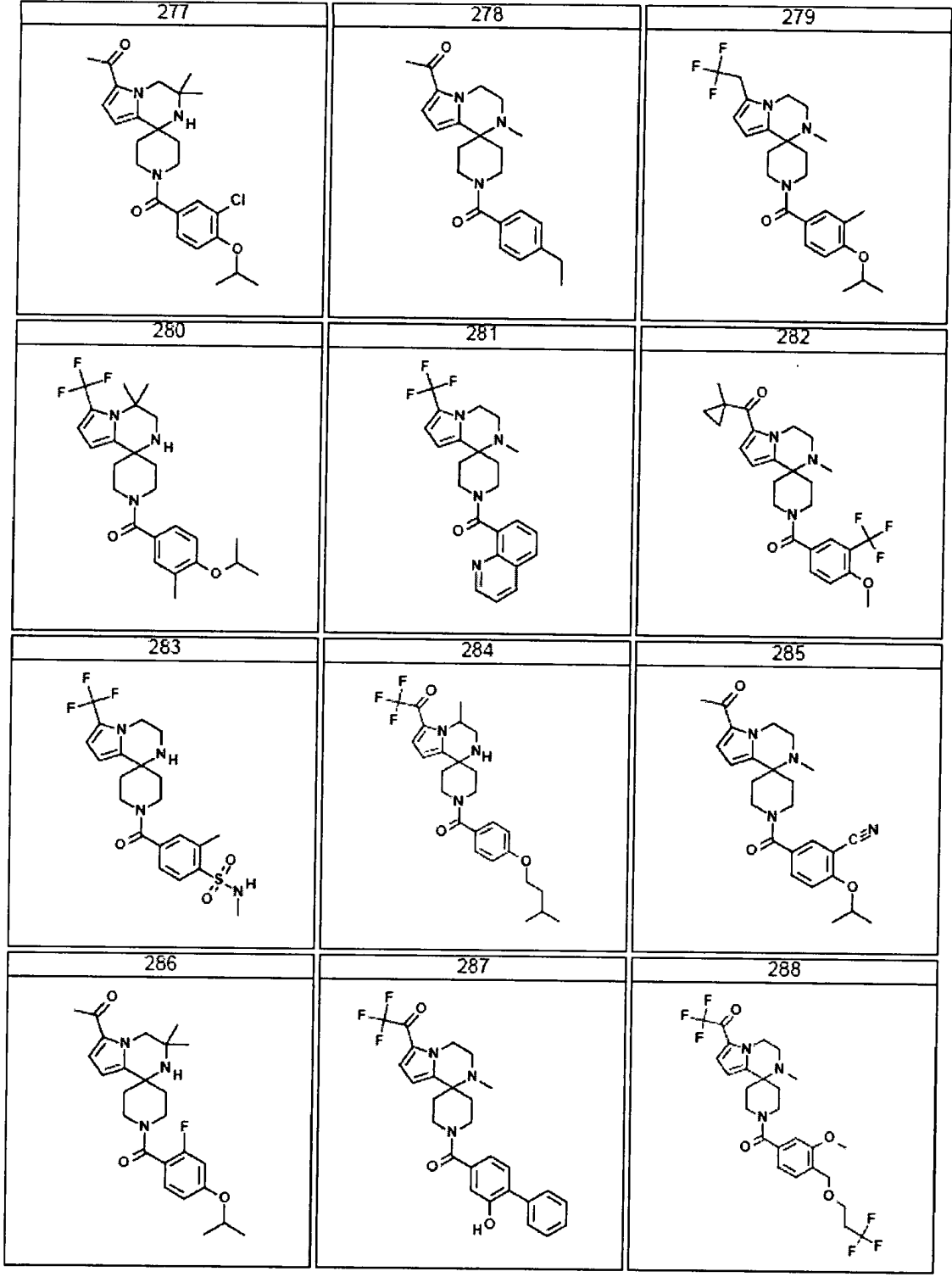
<p>229</p> 	<p>230</p> 	<p>231</p> 
<p>232</p> 	<p>233</p> 	<p>234</p> 
<p>235</p> 	<p>236</p> 	<p>237</p> 
<p>238</p> 	<p>239</p> 	<p>240</p> 

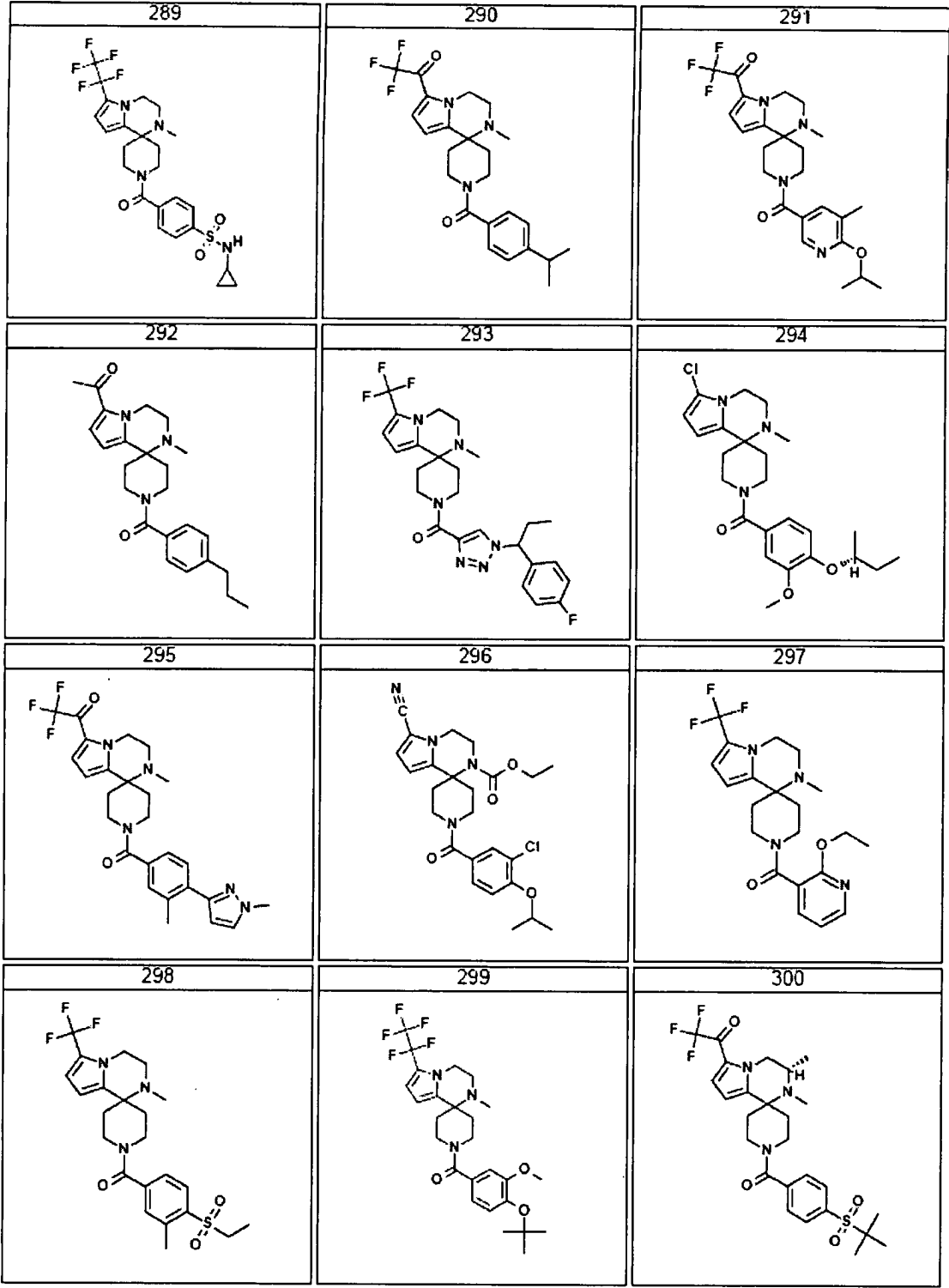


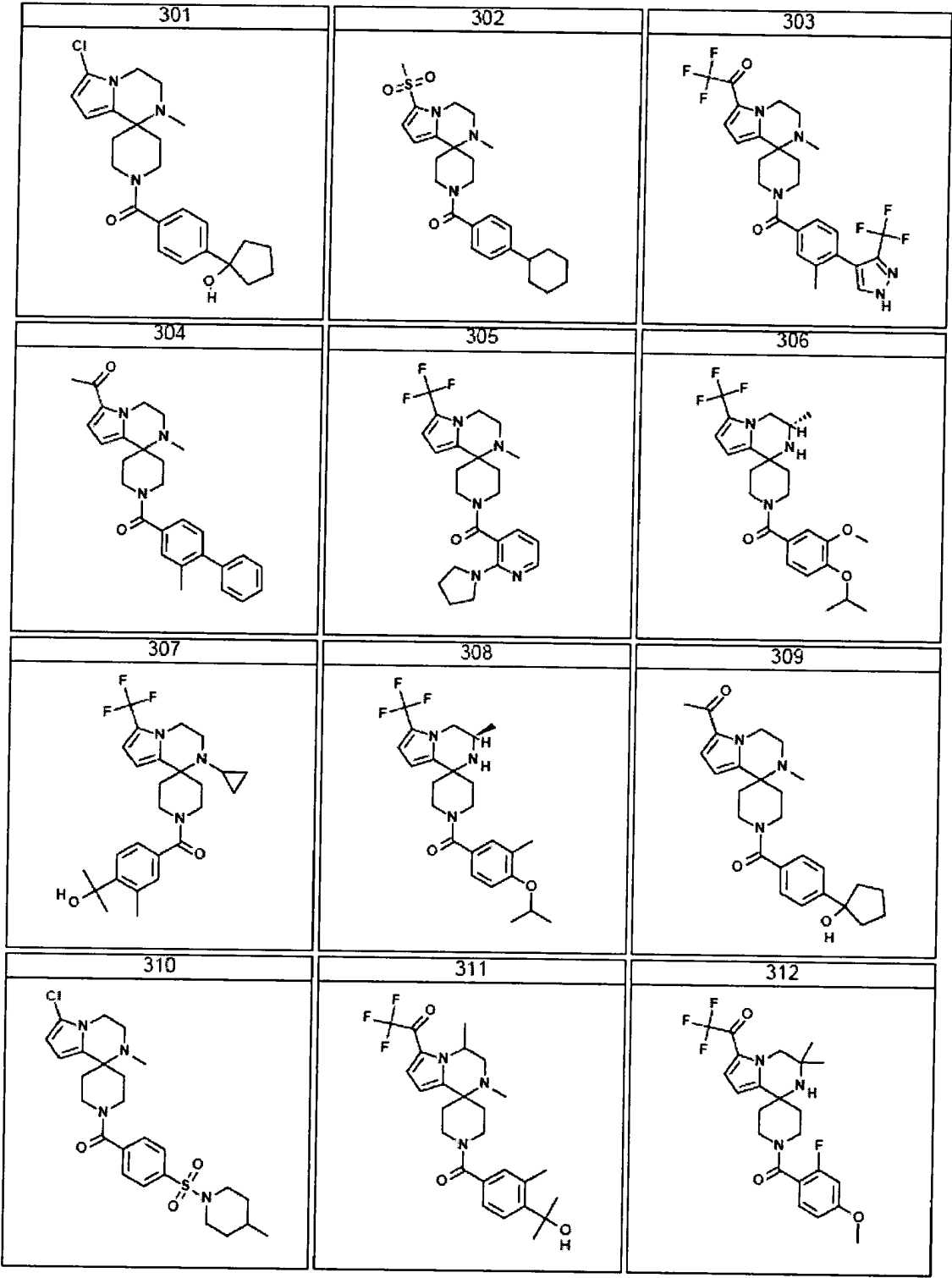
<p>241</p> 	<p>242</p> 	<p>243</p> 
<p>244</p> 	<p>245</p> 	<p>246</p> 
<p>247</p> 	<p>248</p> 	<p>249</p> 
<p>250</p> 	<p>251</p> 	<p>252</p> 

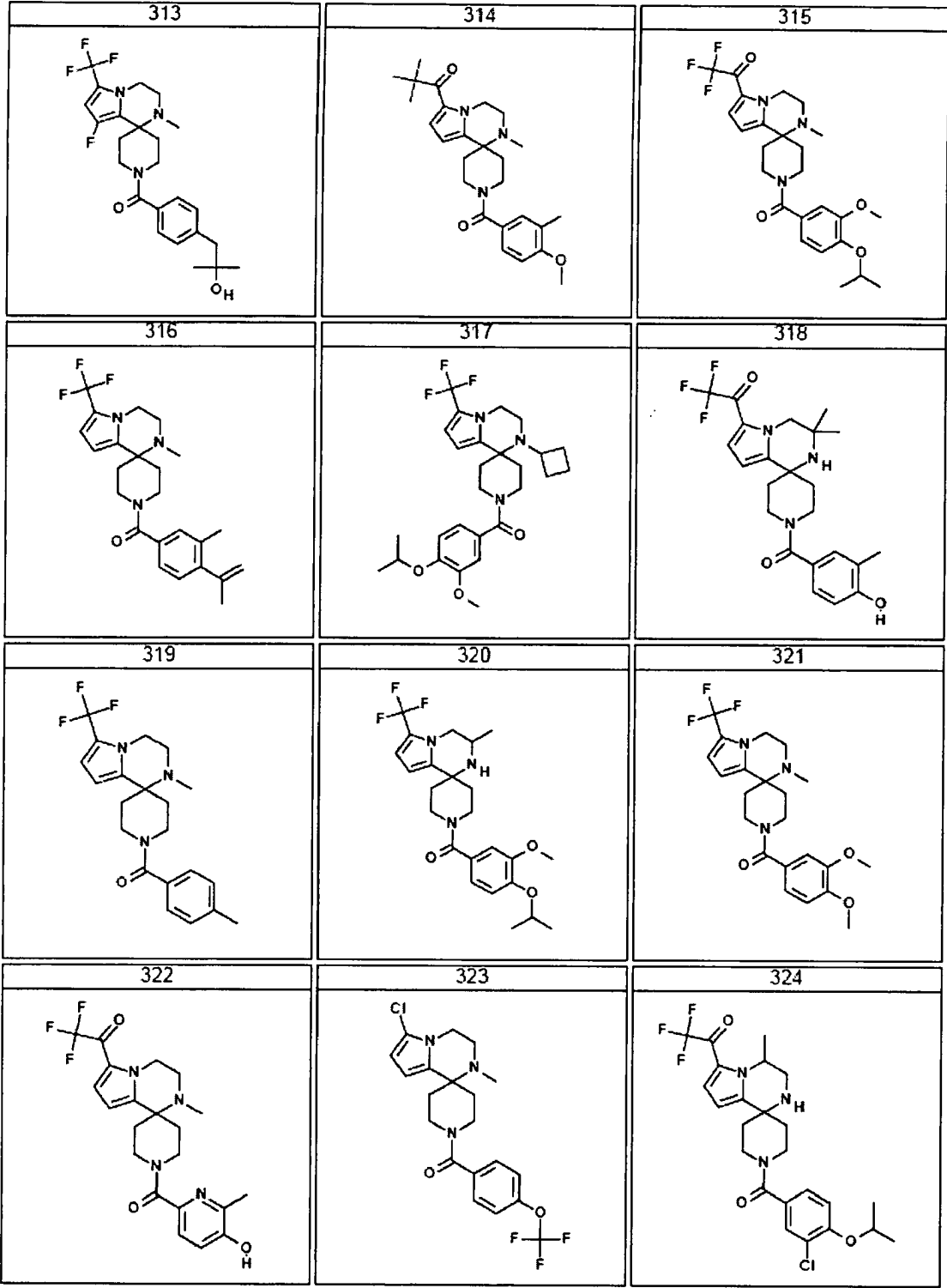


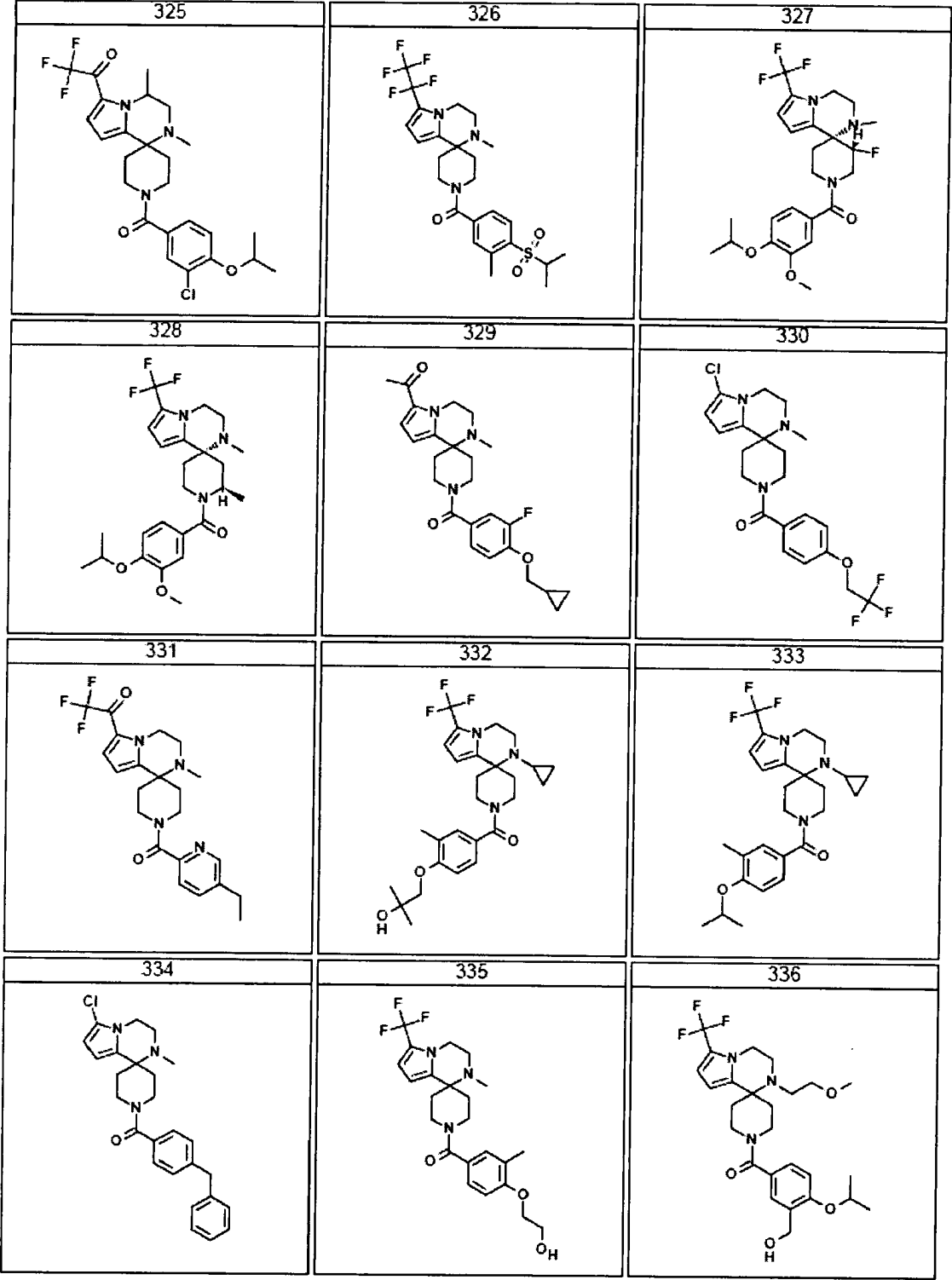


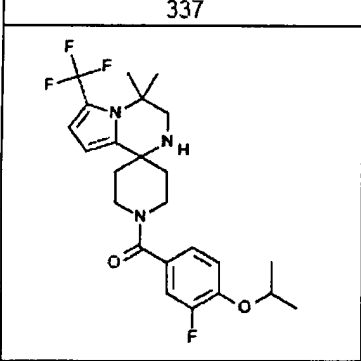
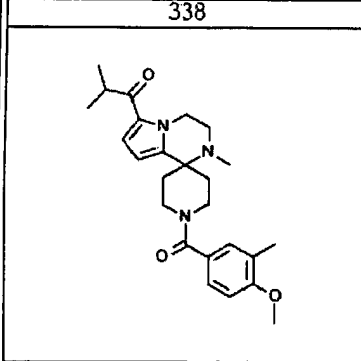
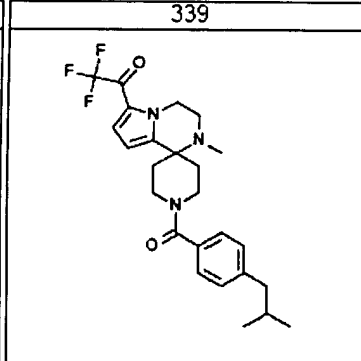
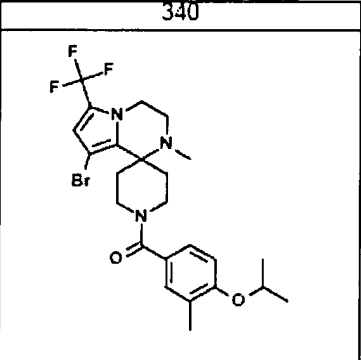
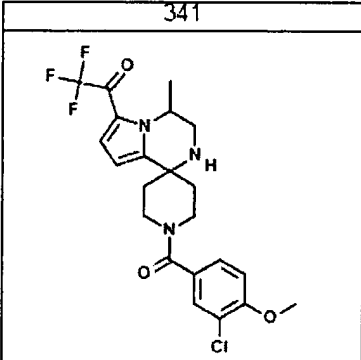
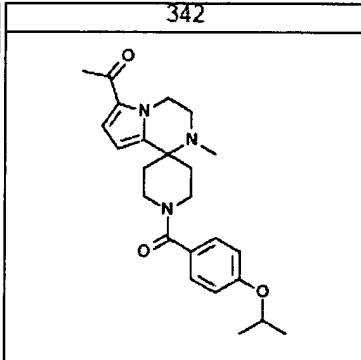
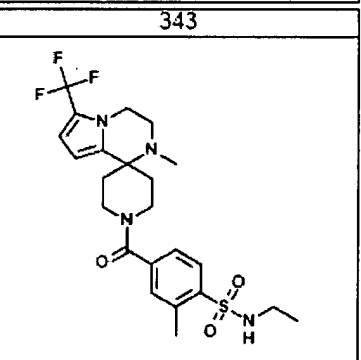
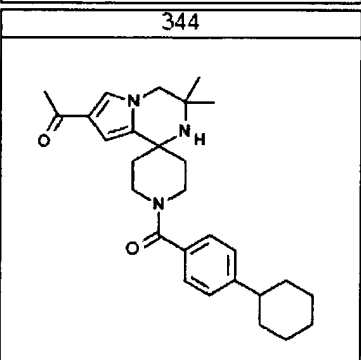
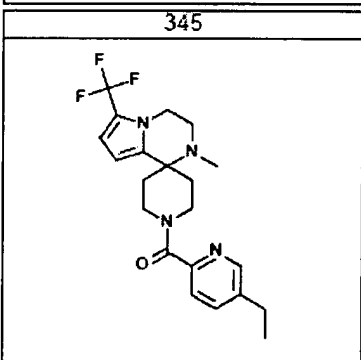
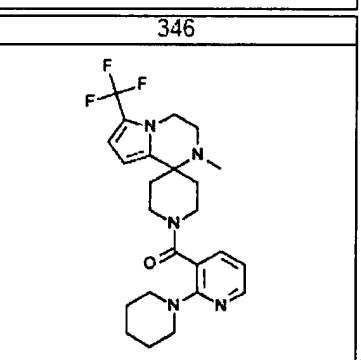
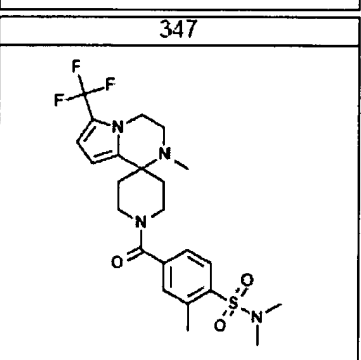
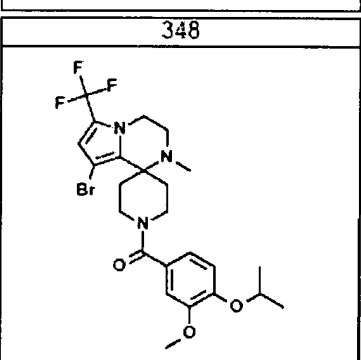


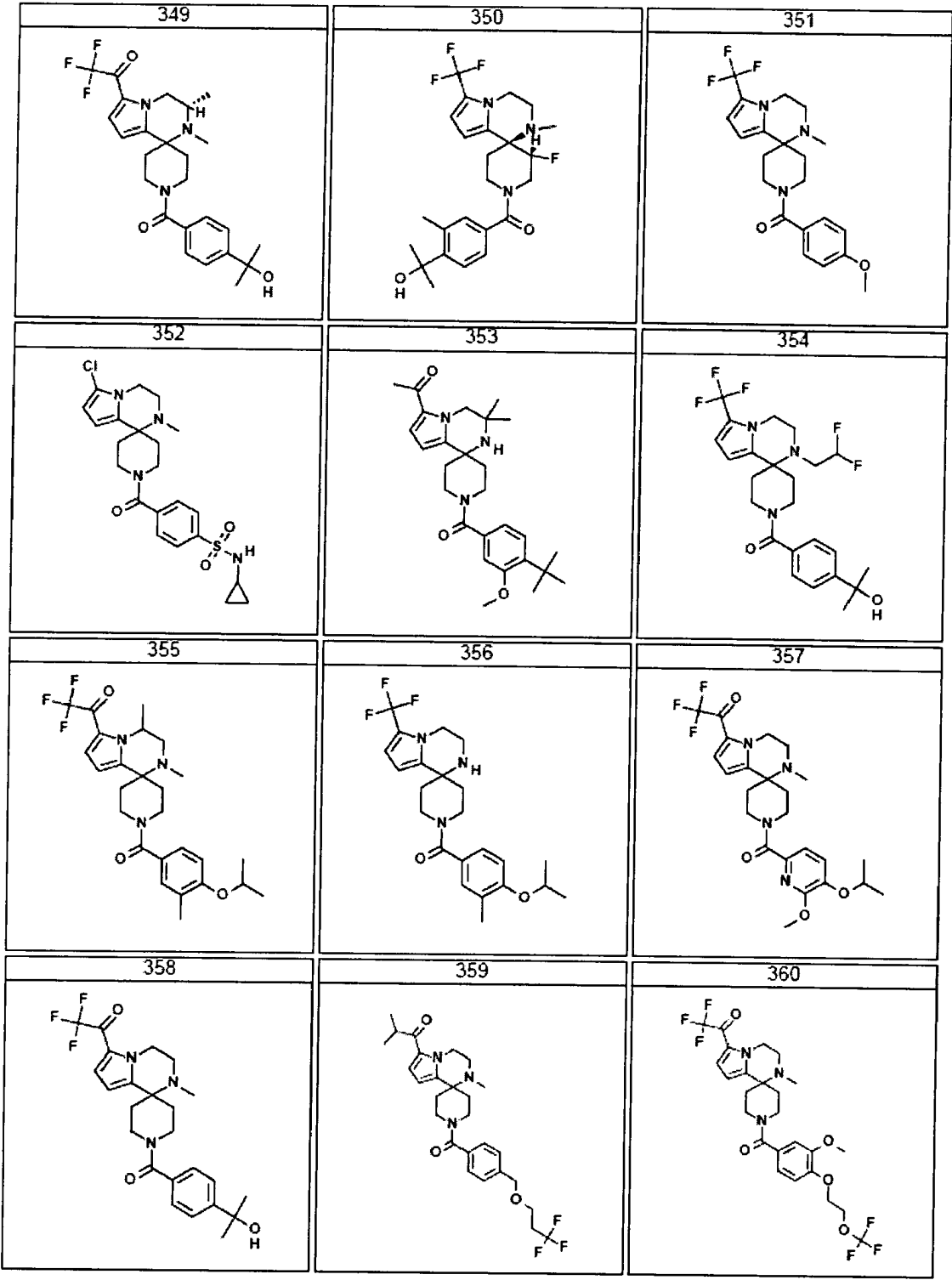


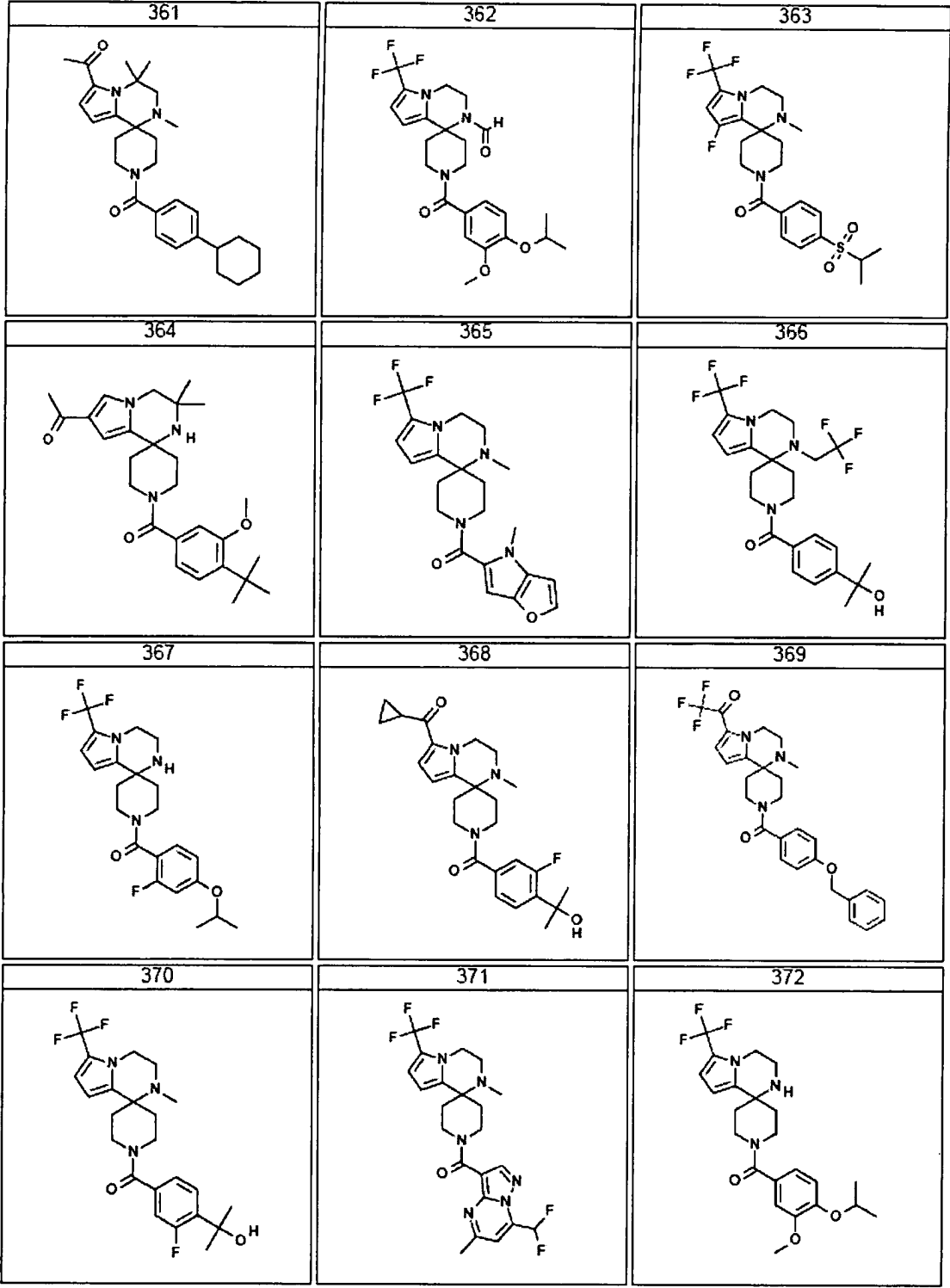


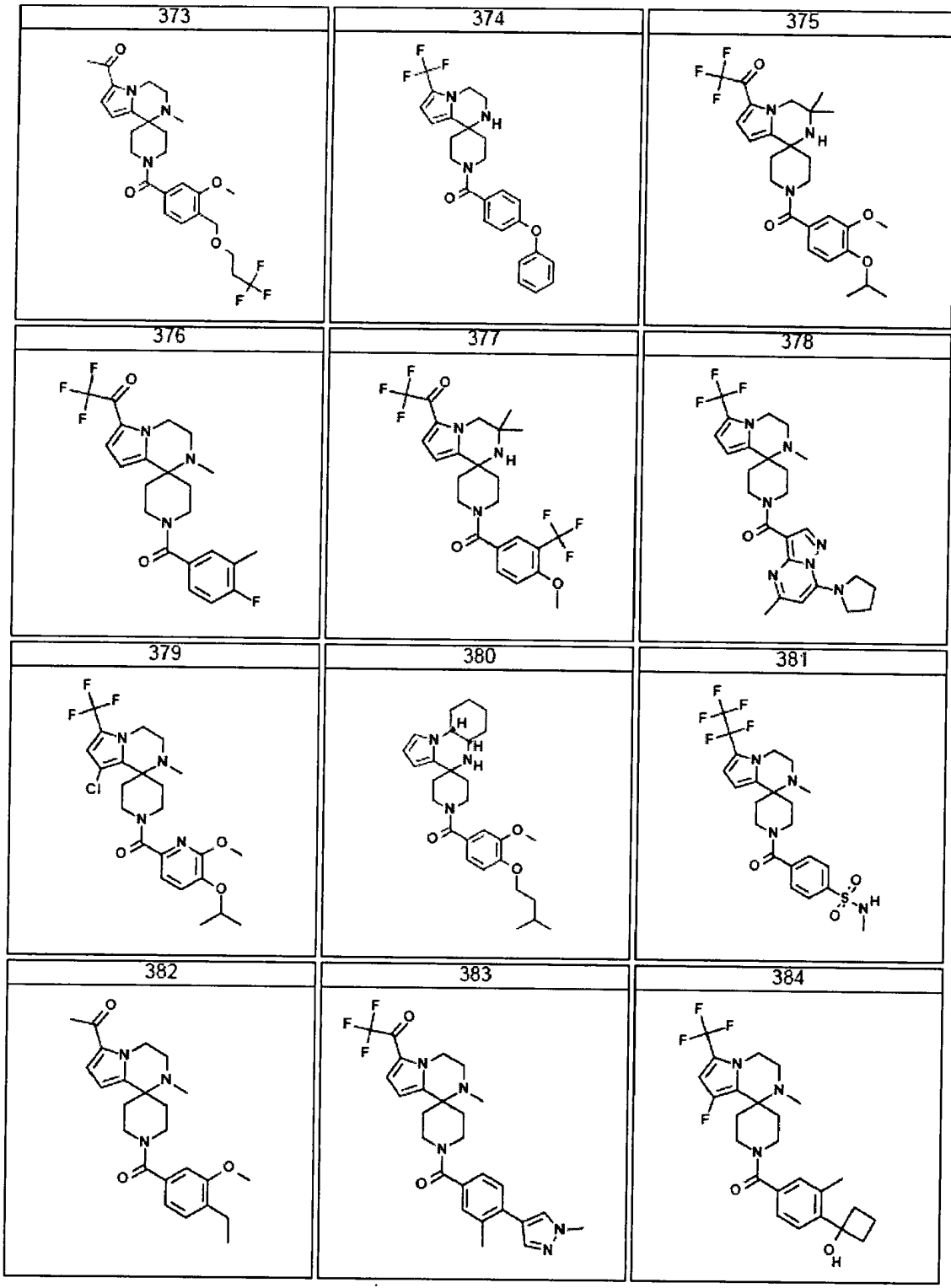


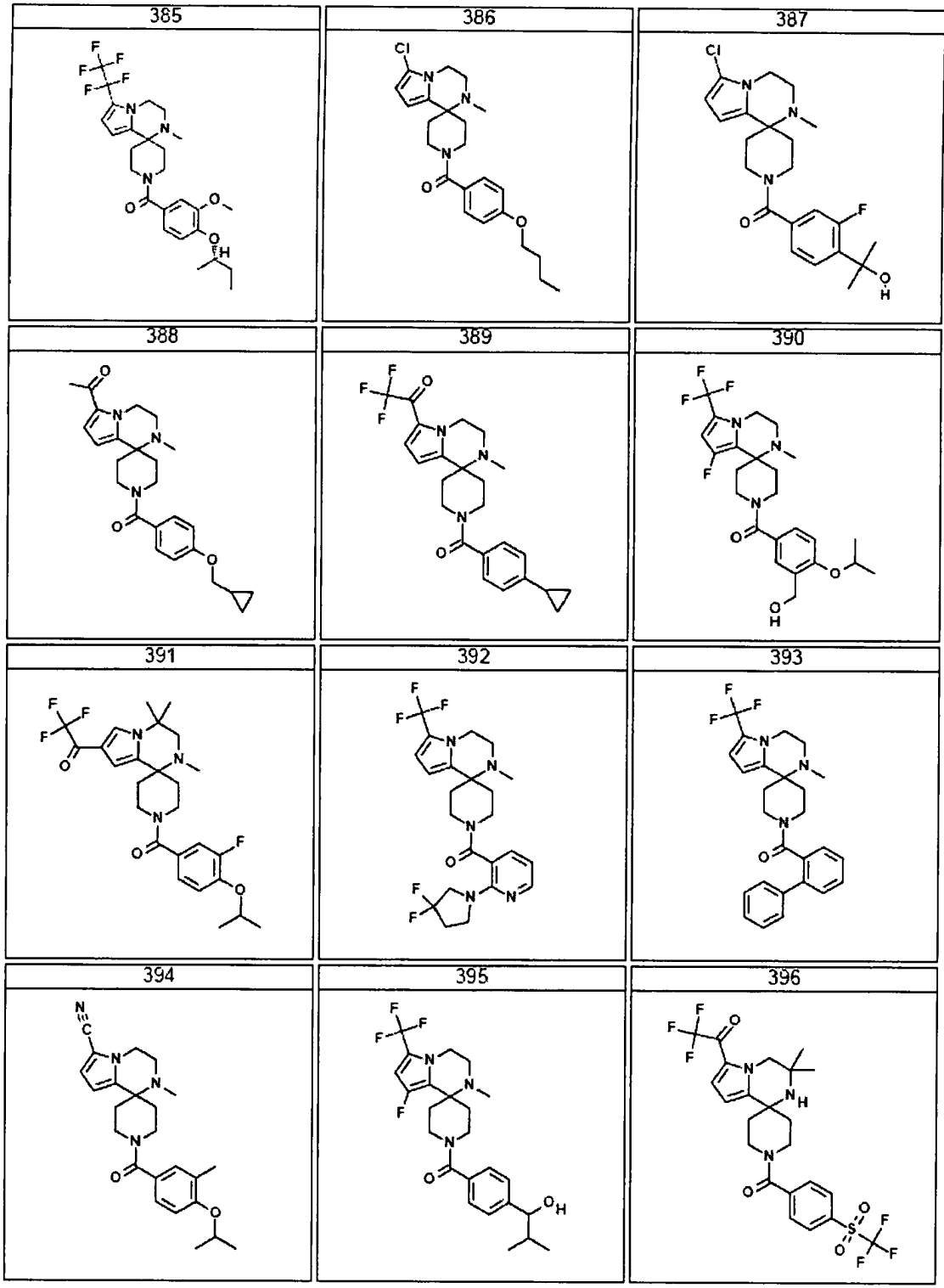


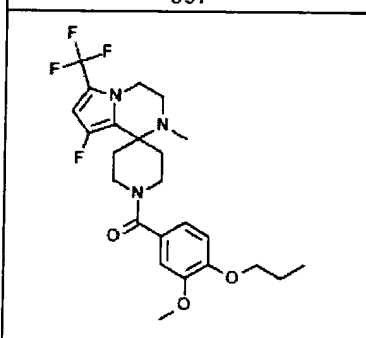
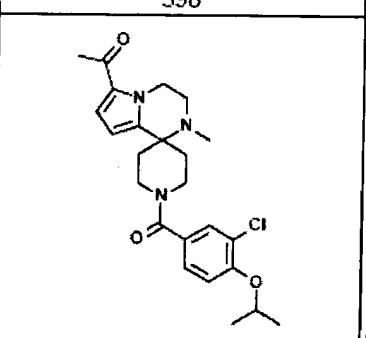
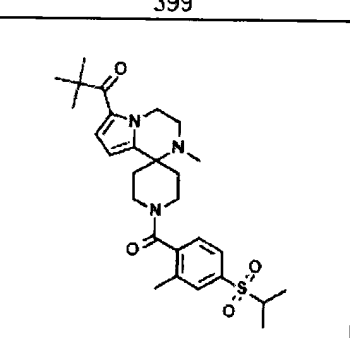
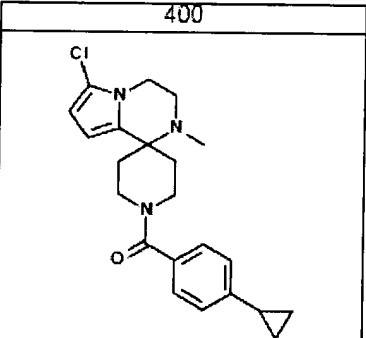
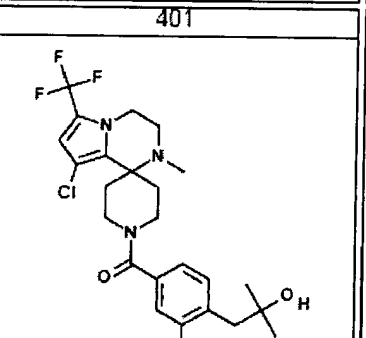
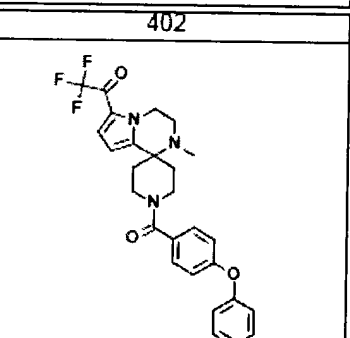
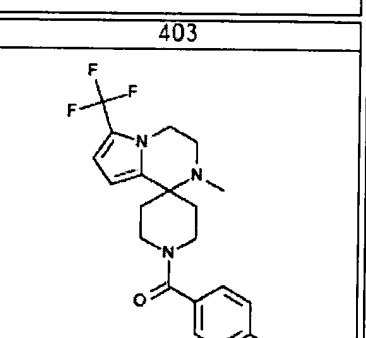
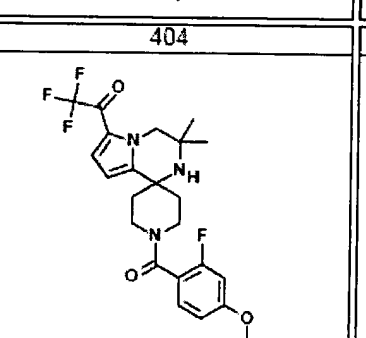
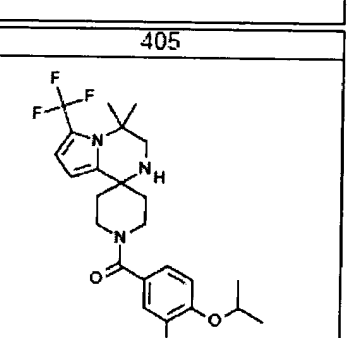
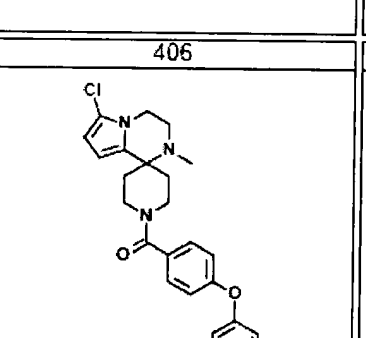
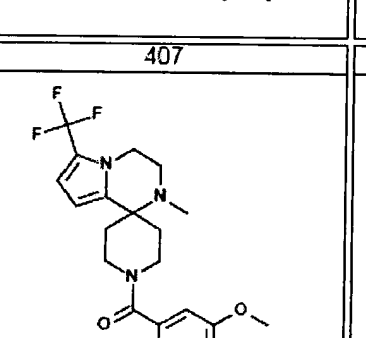
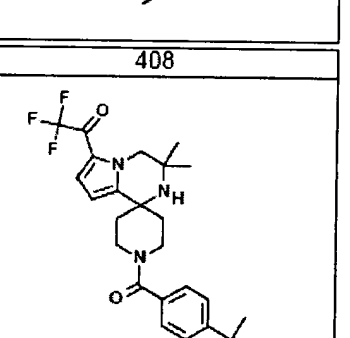
<p>337</p> 	<p>338</p> 	<p>339</p> 
<p>340</p> 	<p>341</p> 	<p>342</p> 
<p>343</p> 	<p>344</p> 	<p>345</p> 
<p>346</p> 	<p>347</p> 	<p>348</p> 



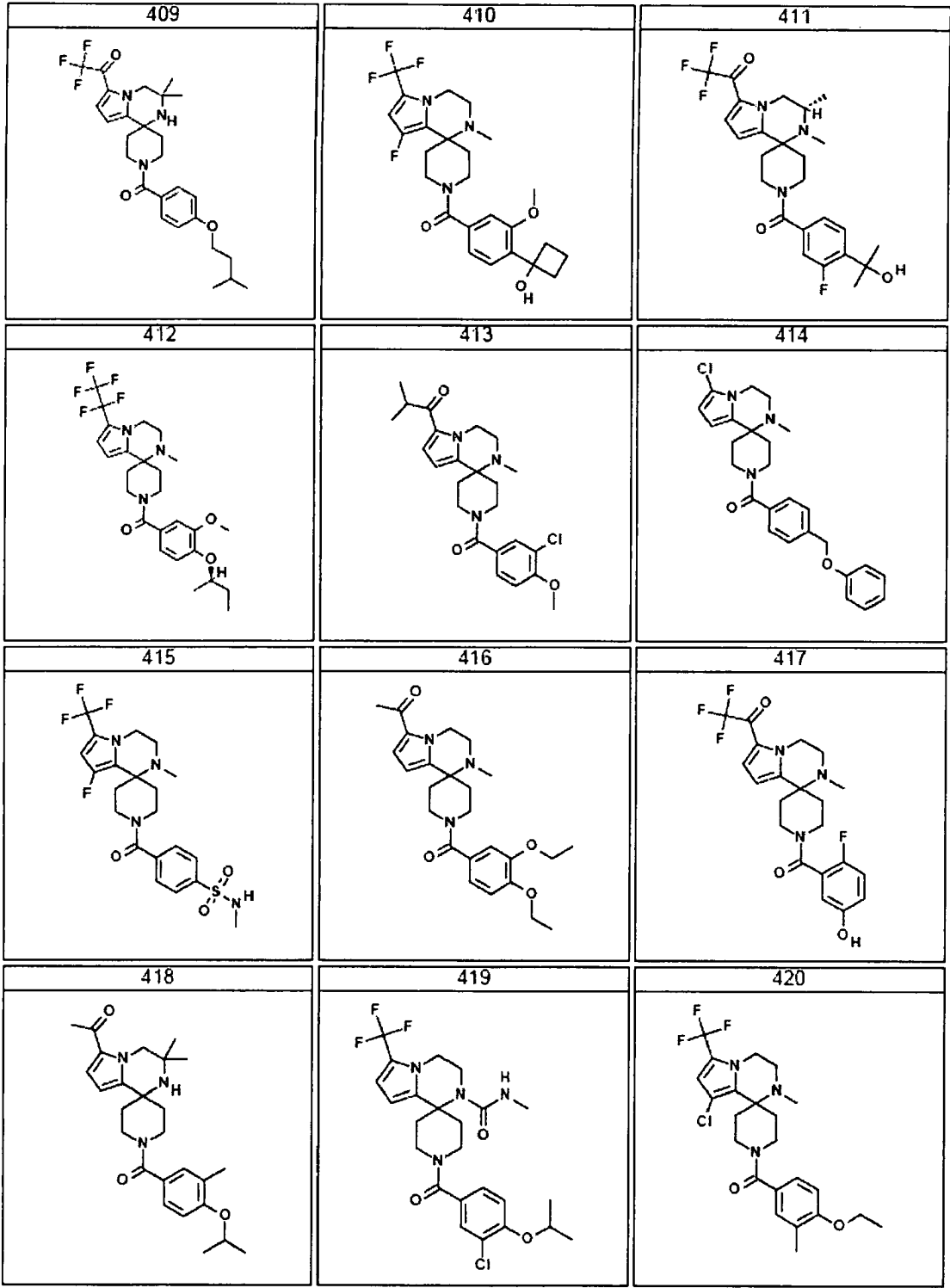


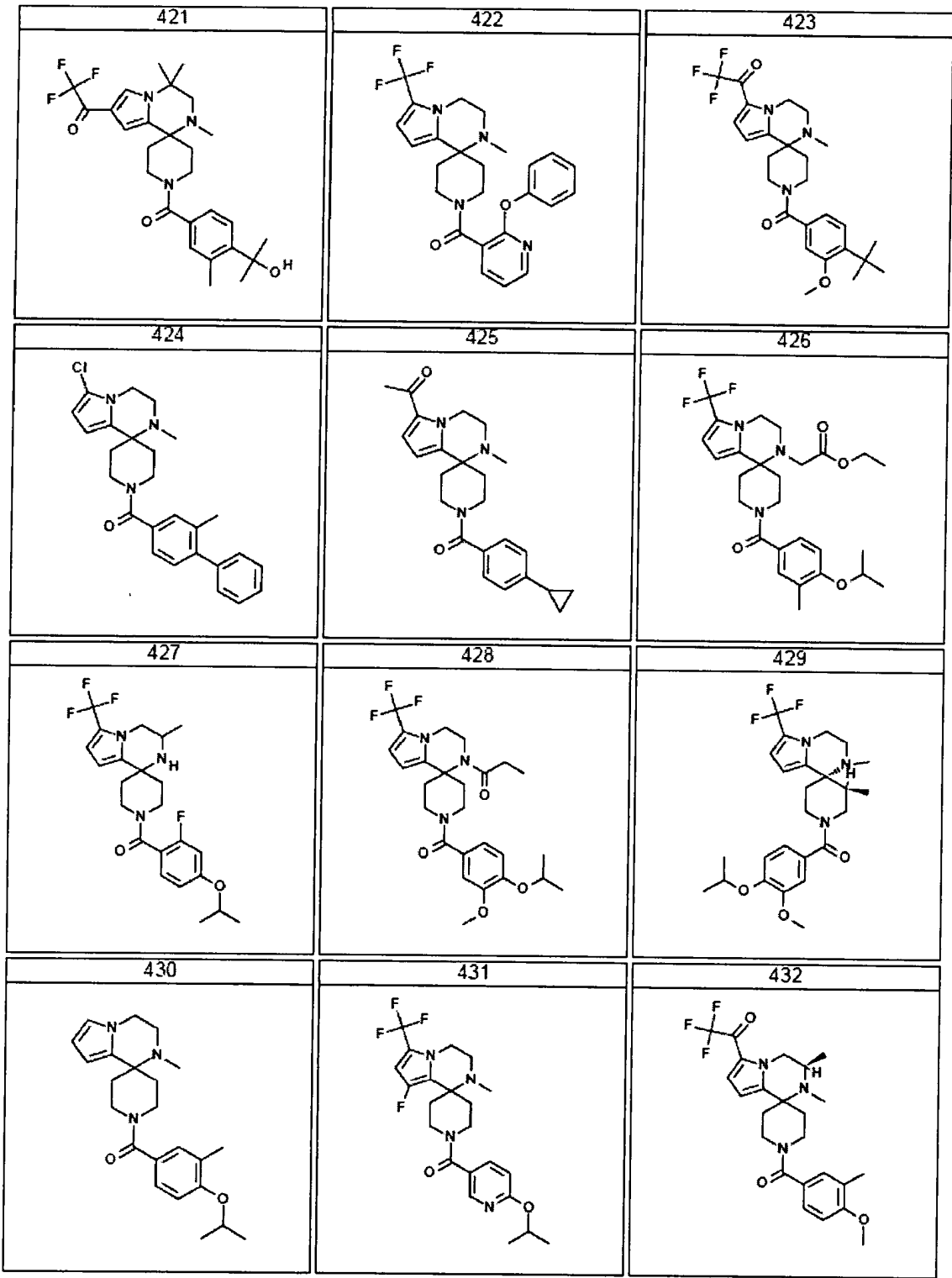


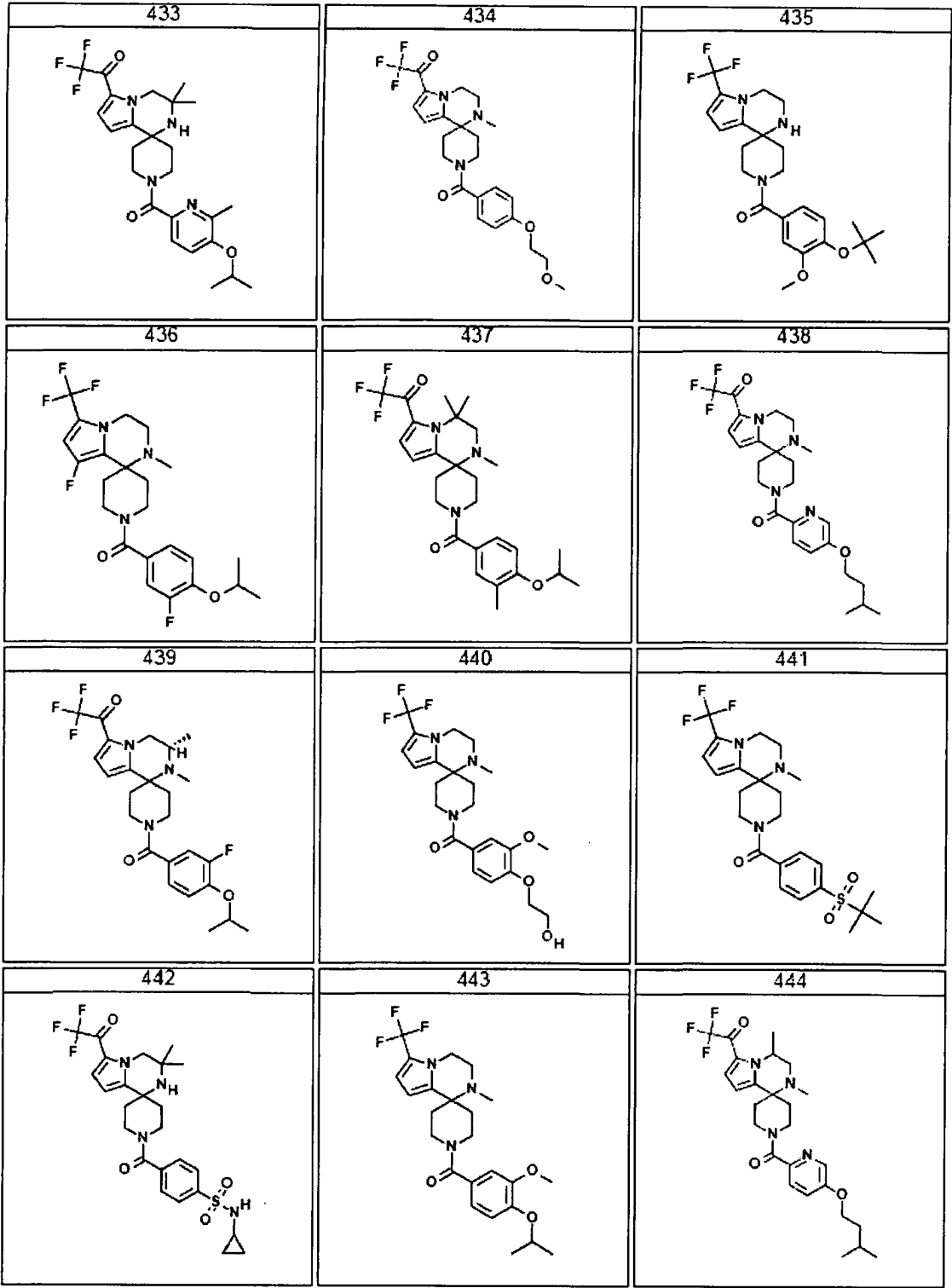


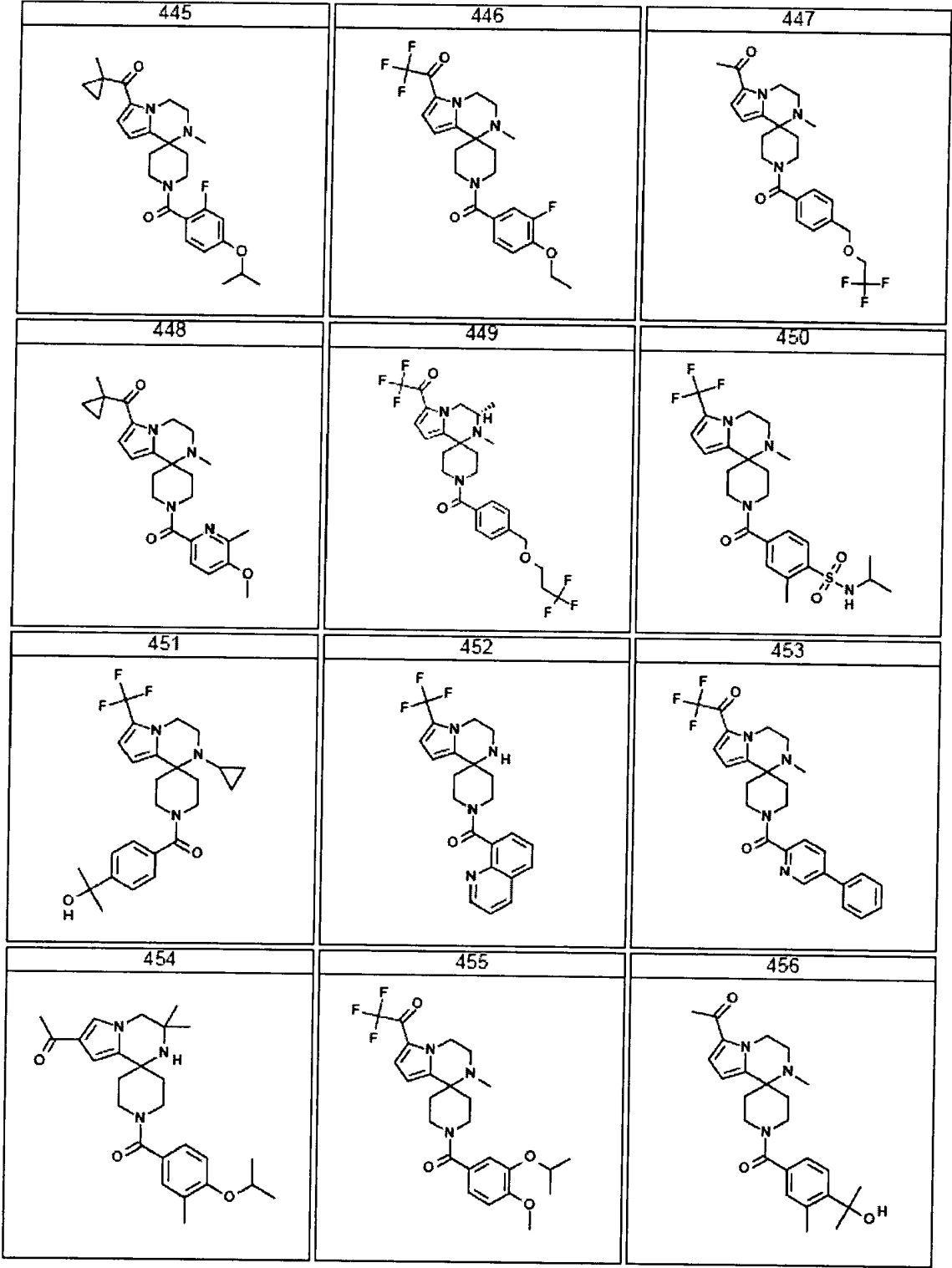
<p>397</p> 	<p>398</p> 	<p>399</p> 
<p>400</p> 	<p>401</p> 	<p>402</p> 
<p>403</p> 	<p>404</p> 	<p>405</p> 
<p>406</p> 	<p>407</p> 	<p>408</p> 

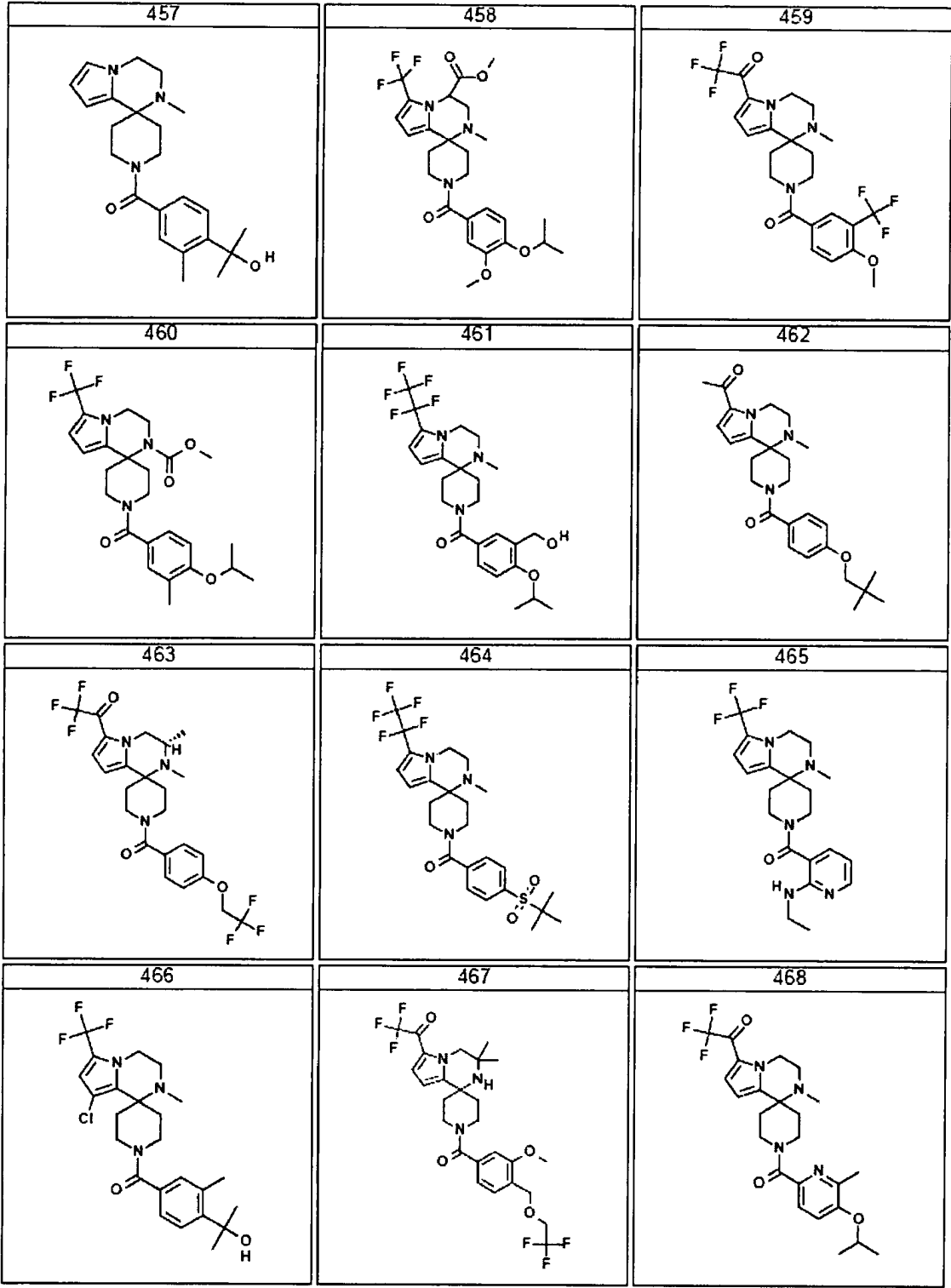


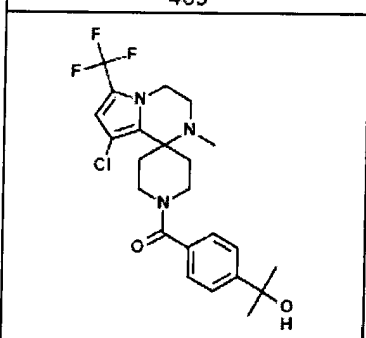
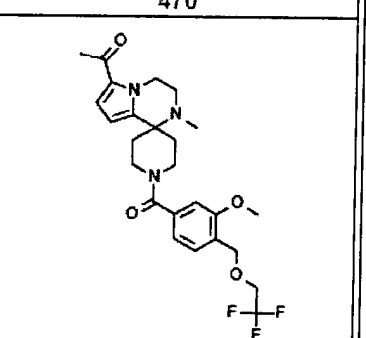
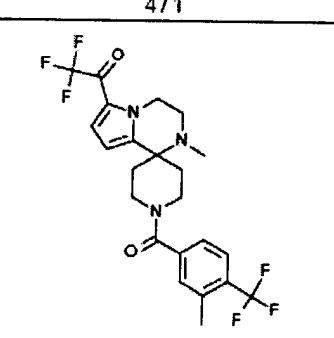
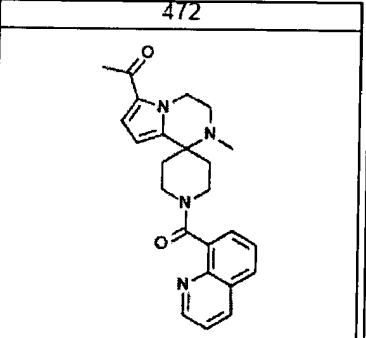
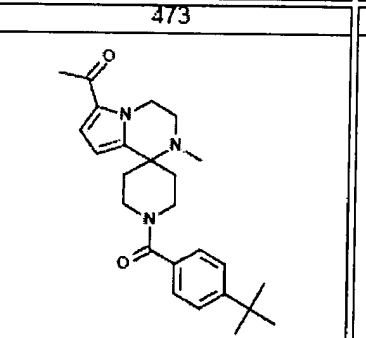
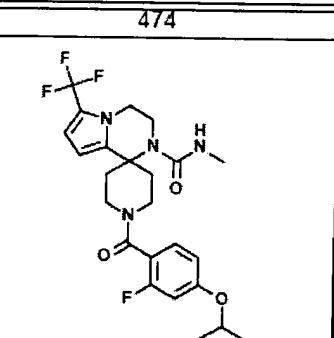
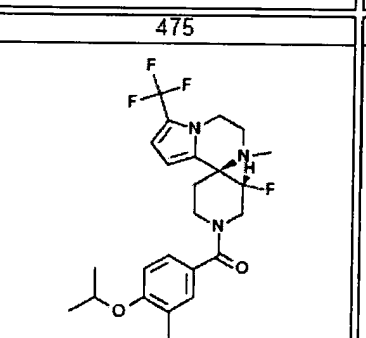
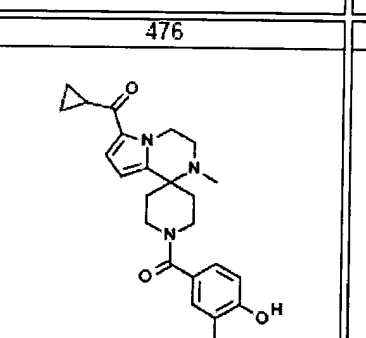
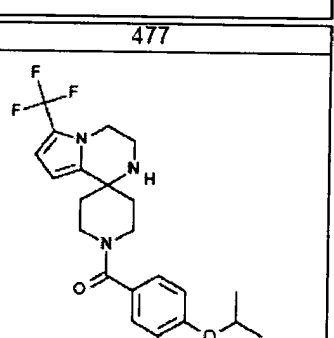
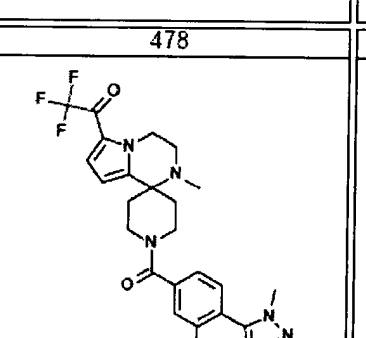
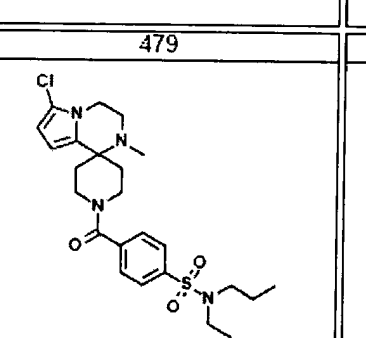
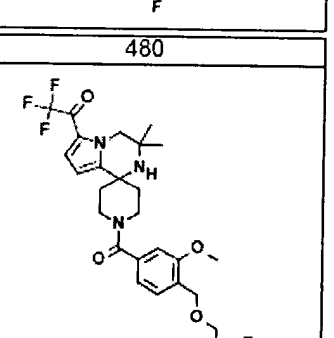


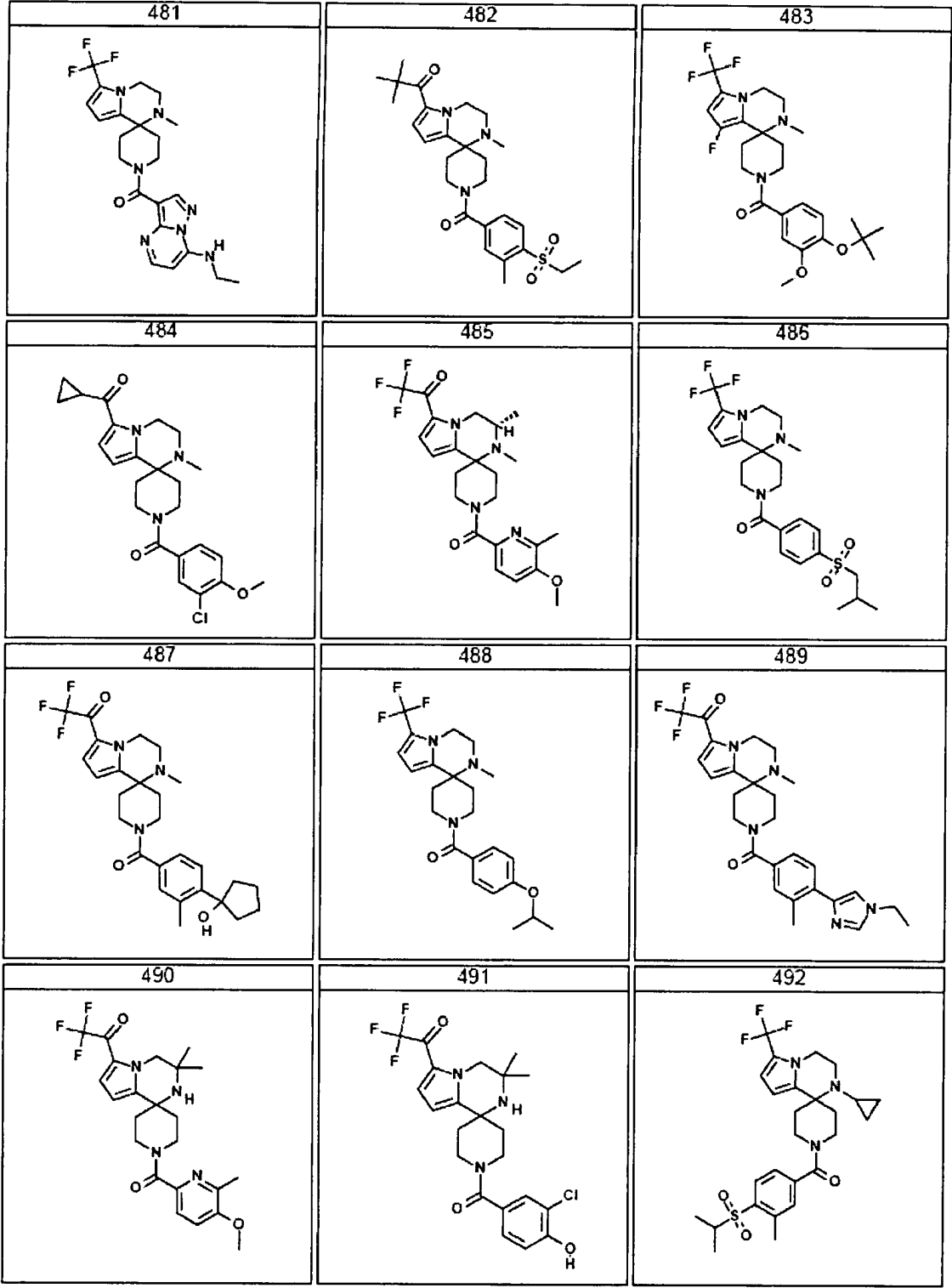


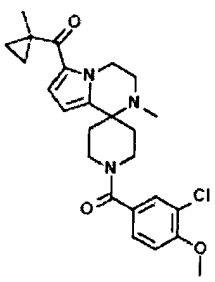
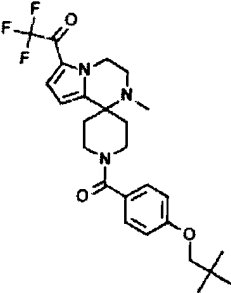
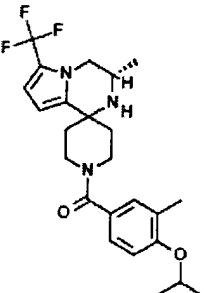
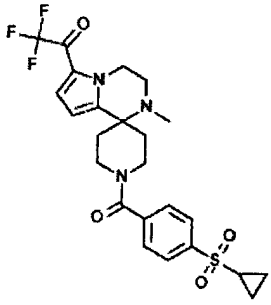
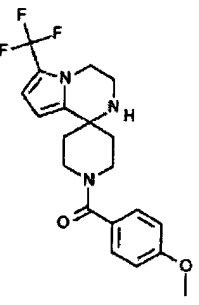
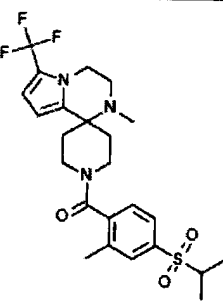
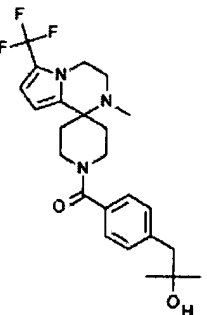
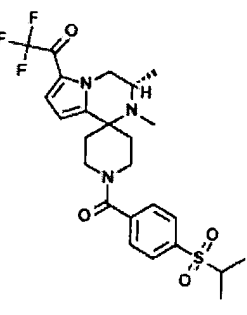
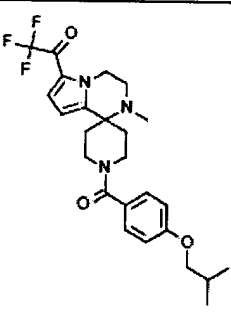
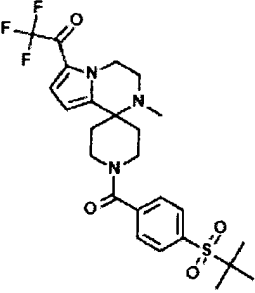
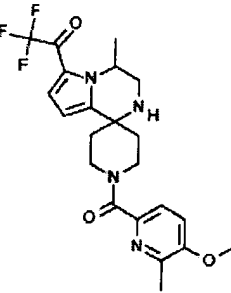
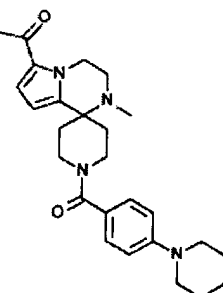




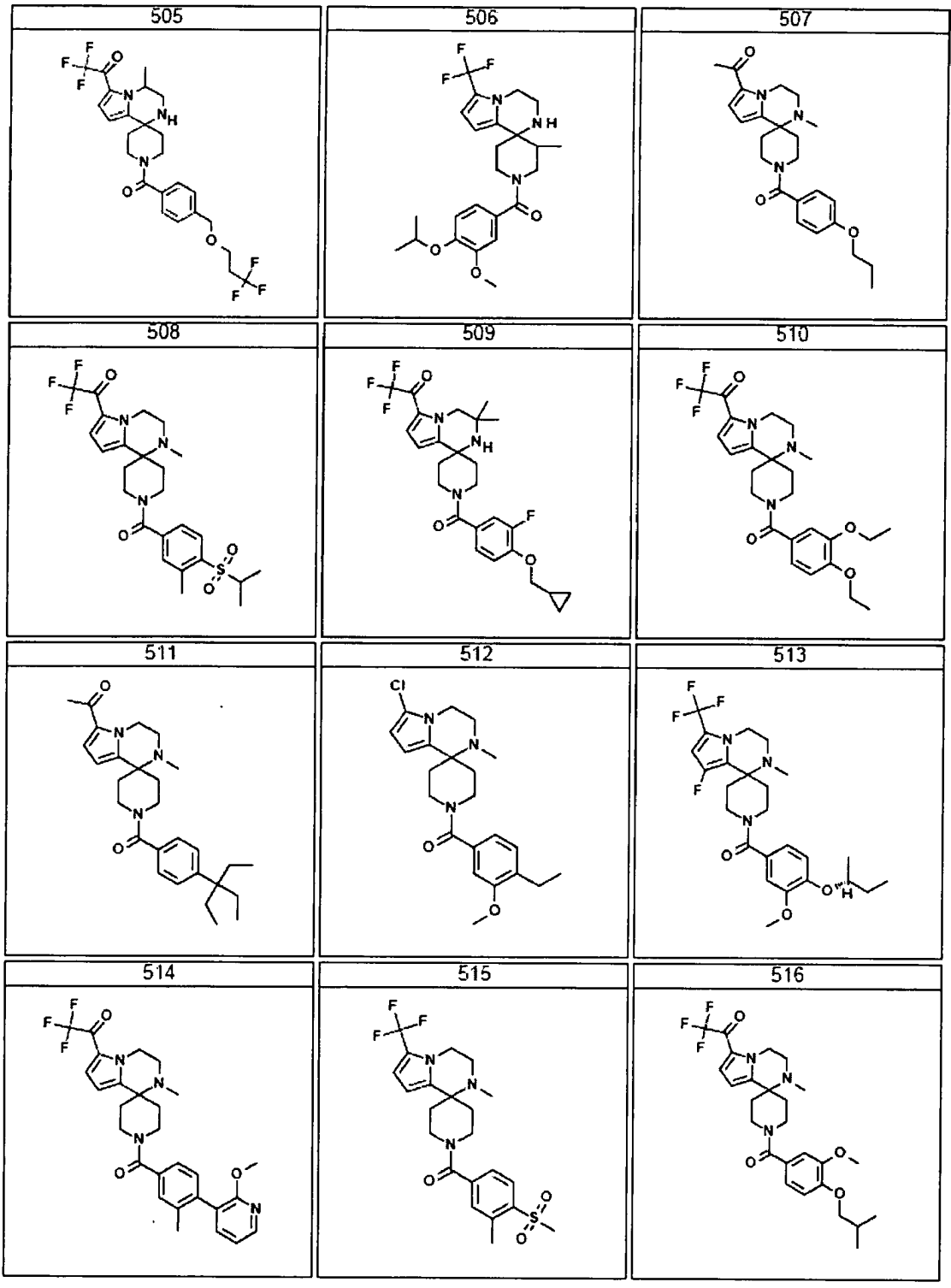


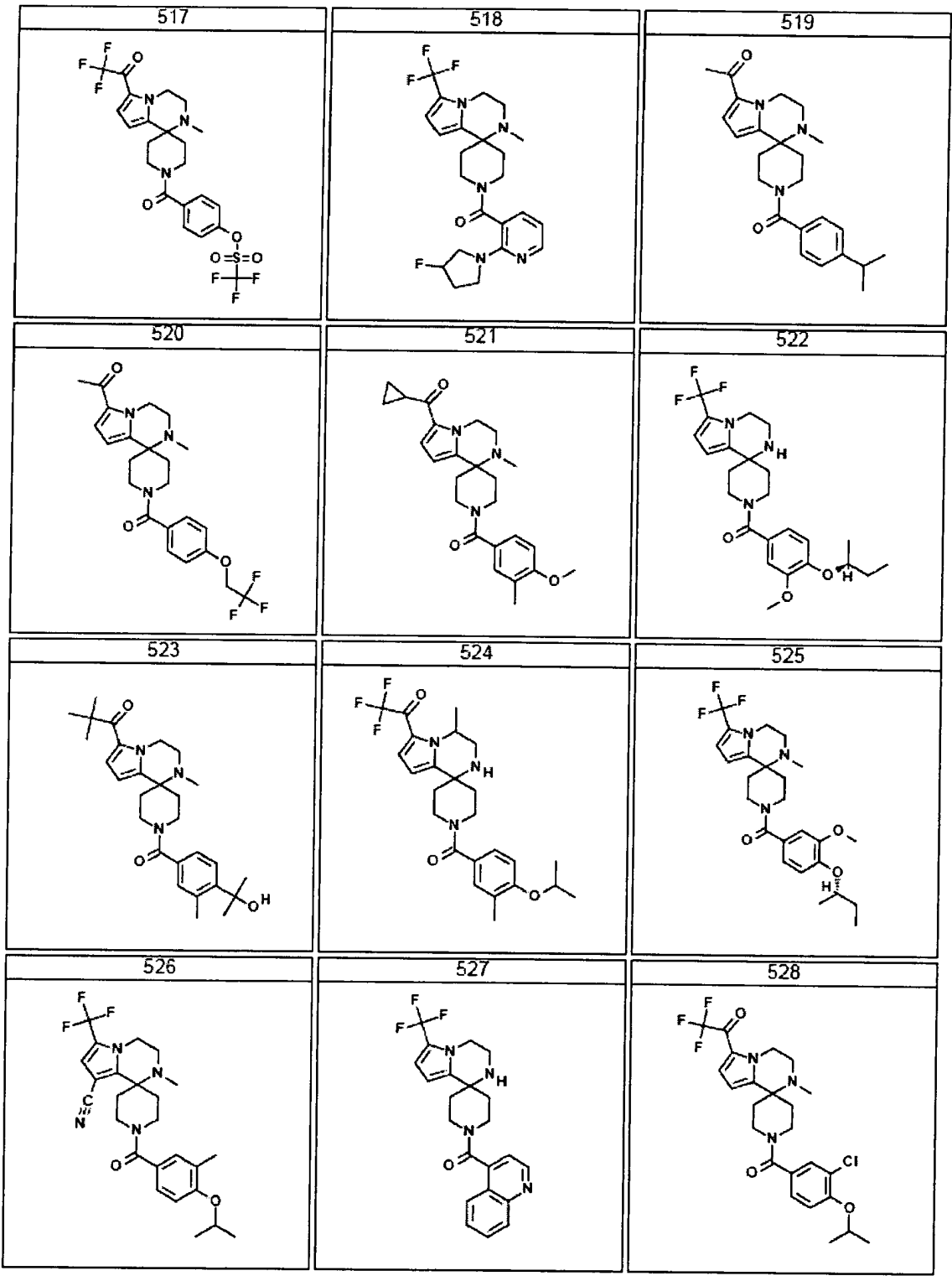
<p>469</p> 	<p>470</p> 	<p>471</p> 
<p>472</p> 	<p>473</p> 	<p>474</p> 
<p>475</p> 	<p>476</p> 	<p>477</p> 
<p>478</p> 	<p>479</p> 	<p>480</p> 

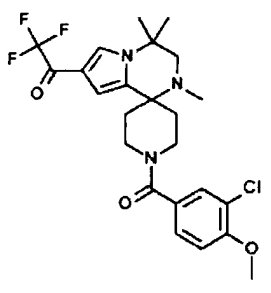
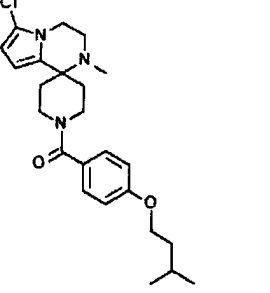
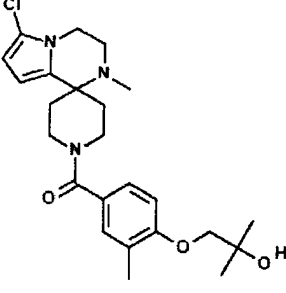
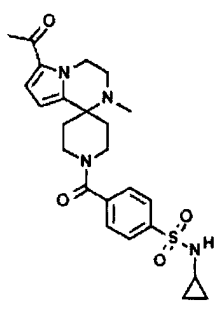
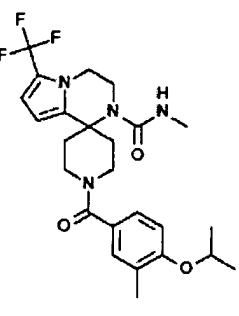
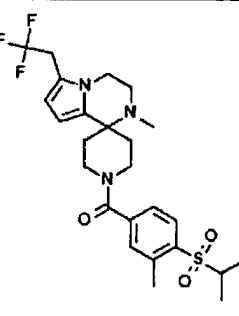
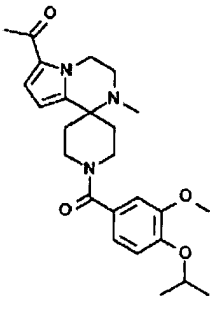
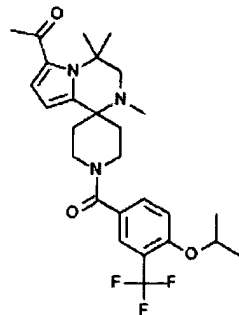
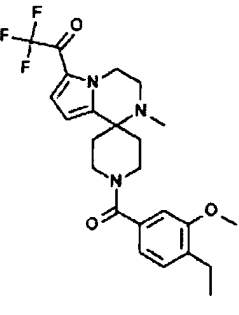
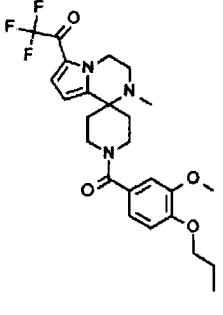
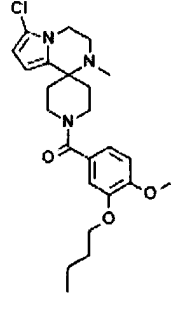
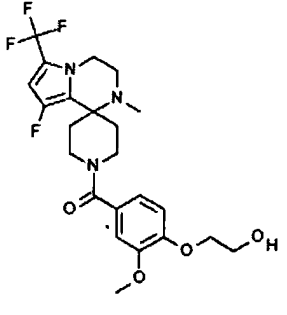


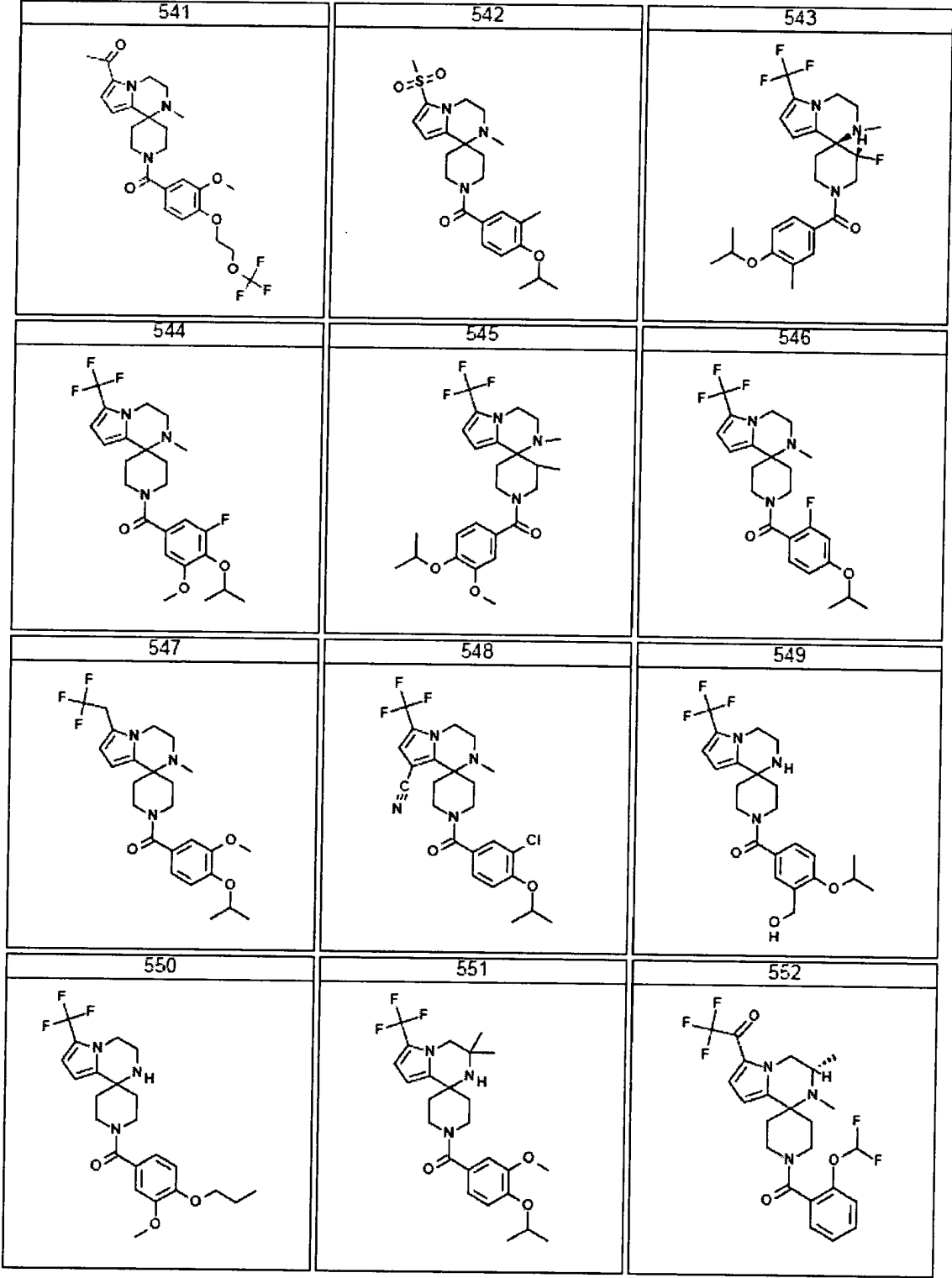
<p>493</p> 	<p>494</p> 	<p>495</p> 
<p>496</p> 	<p>497</p> 	<p>498</p> 
<p>499</p> 	<p>500</p> 	<p>501</p> 
<p>502</p> 	<p>503</p> 	<p>504</p> 

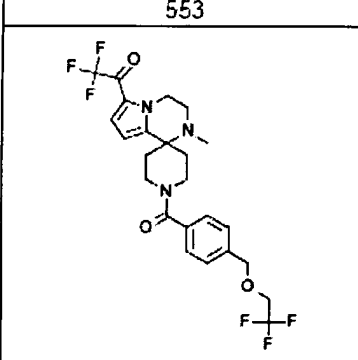
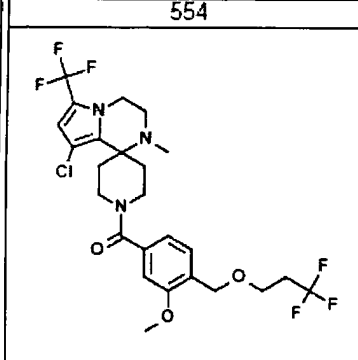
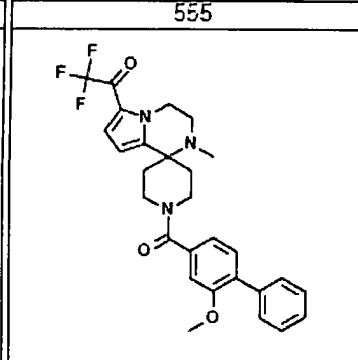
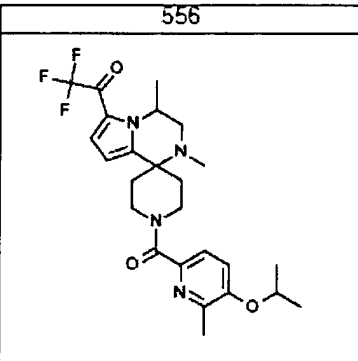
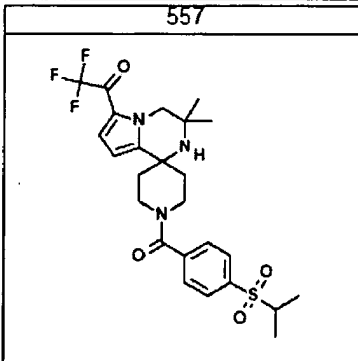
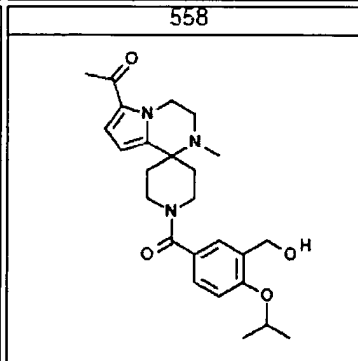
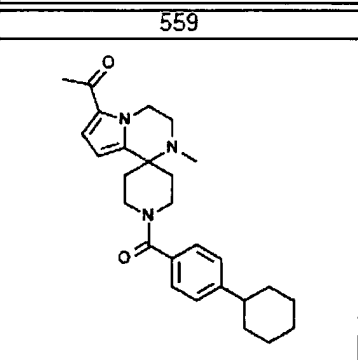
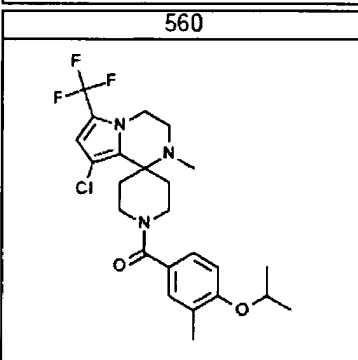
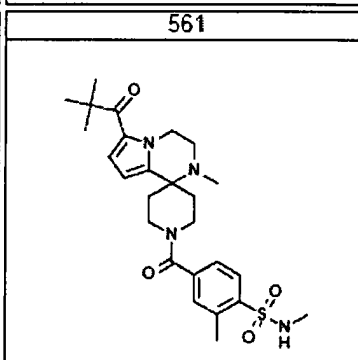
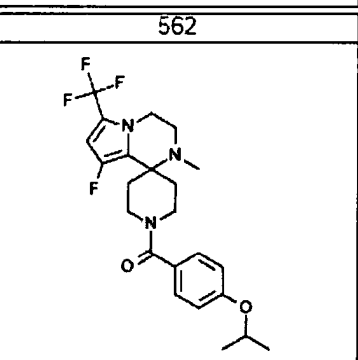
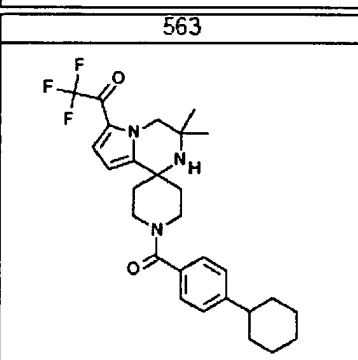
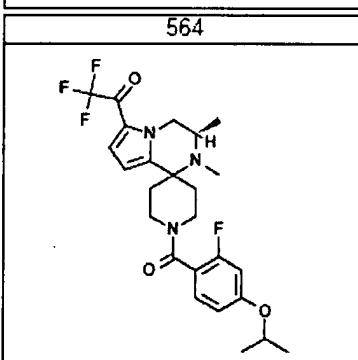


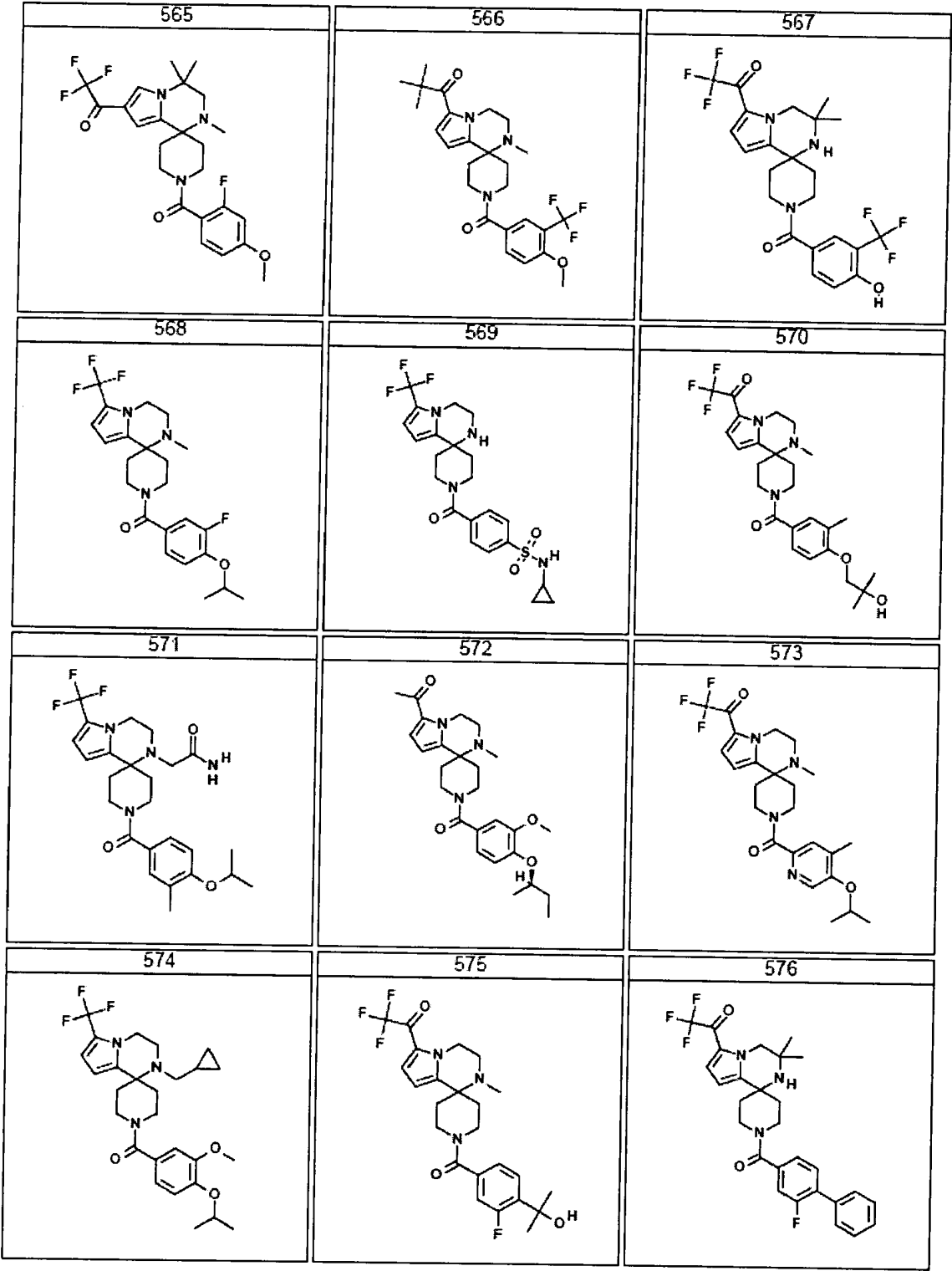


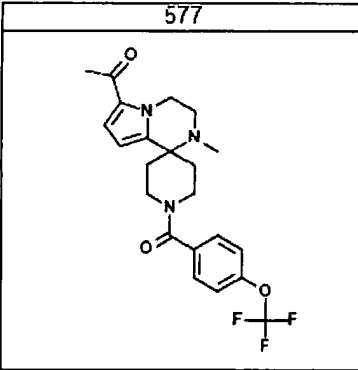
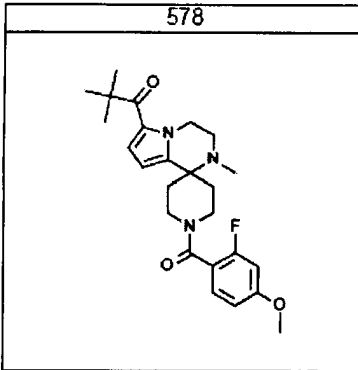
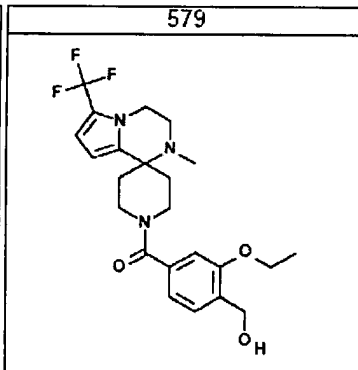
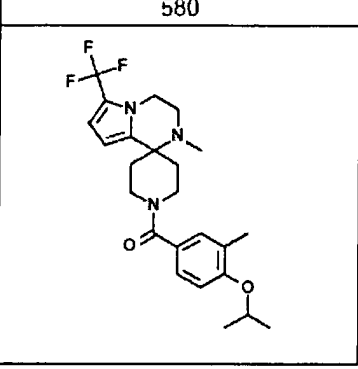
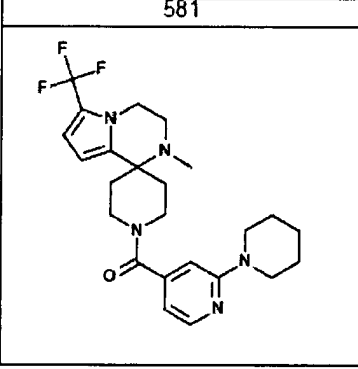
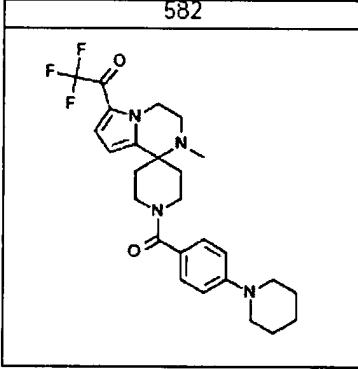
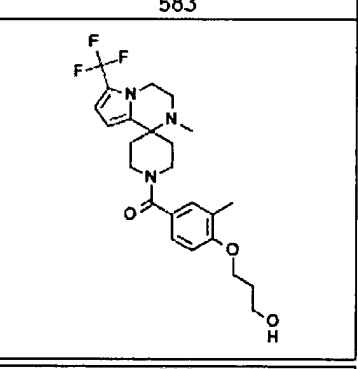
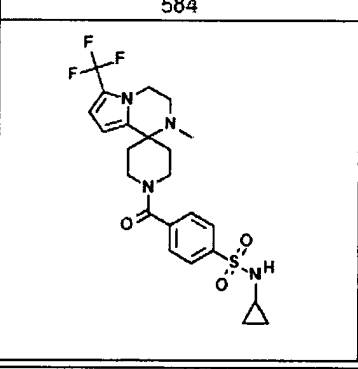
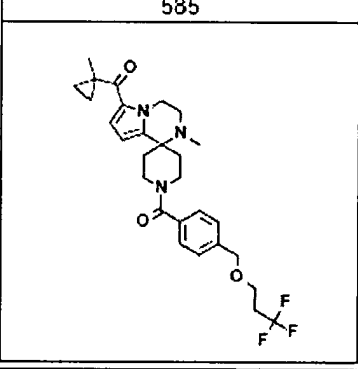
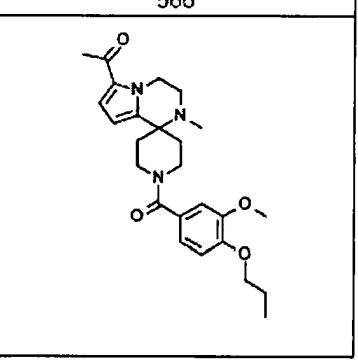
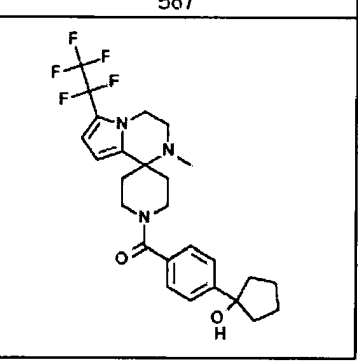
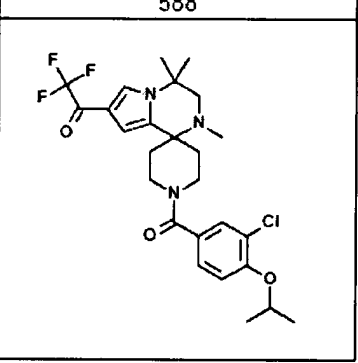


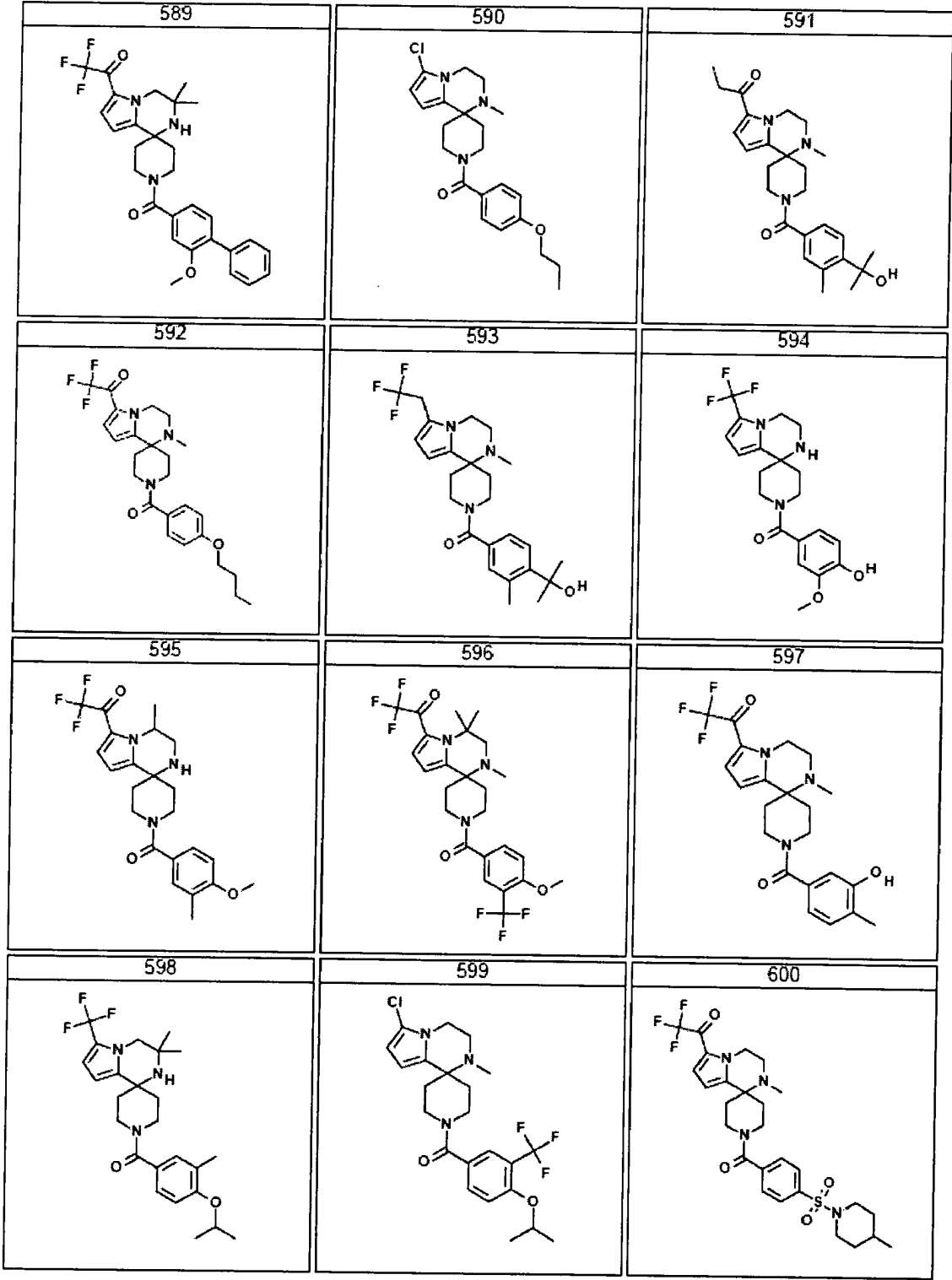
<p>529</p> 	<p>530</p> 	<p>531</p> 
<p>532</p> 	<p>533</p> 	<p>534</p> 
<p>535</p> 	<p>536</p> 	<p>537</p> 
<p>538</p> 	<p>539</p> 	<p>540</p> 

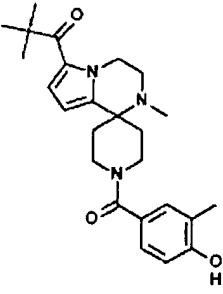
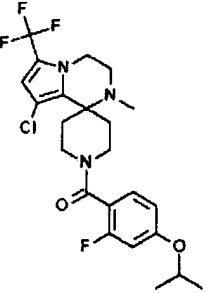
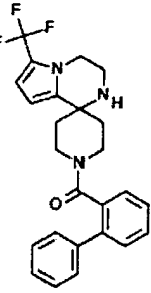
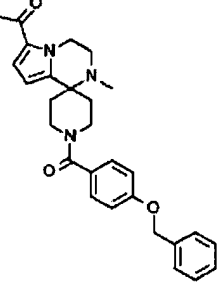
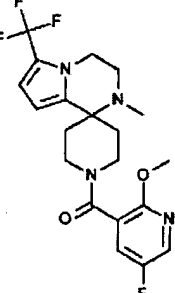
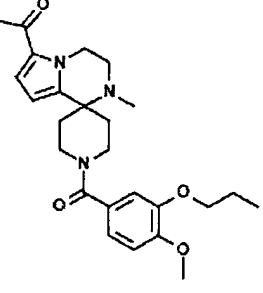
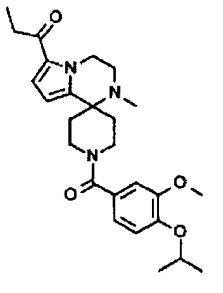
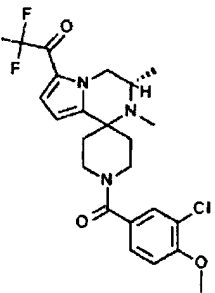
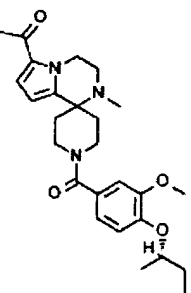
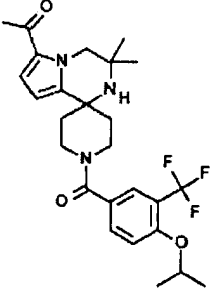
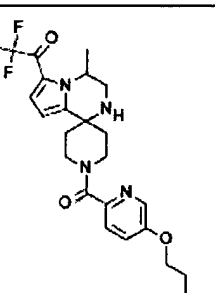
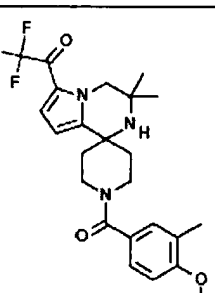


<p>553</p> 	<p>554</p> 	<p>555</p> 
<p>556</p> 	<p>557</p> 	<p>558</p> 
<p>559</p> 	<p>560</p> 	<p>561</p> 
<p>562</p> 	<p>563</p> 	<p>564</p> 

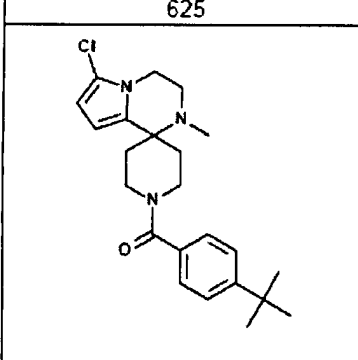
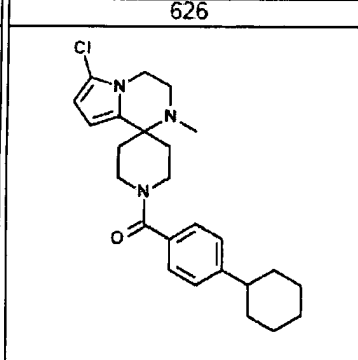
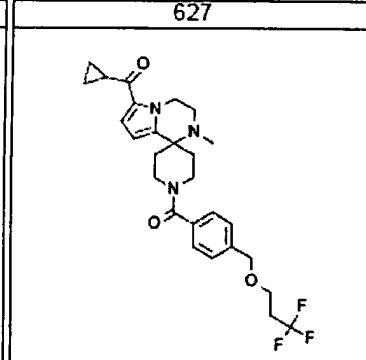
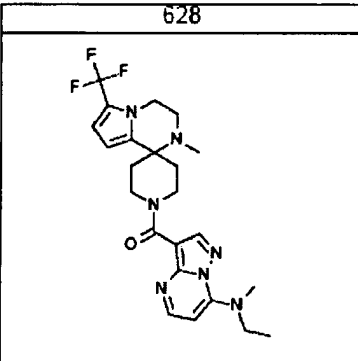
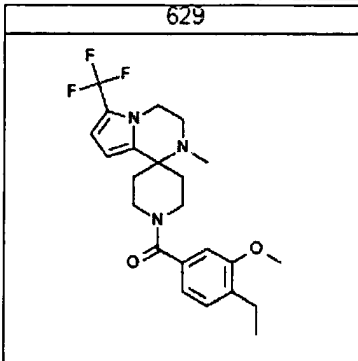
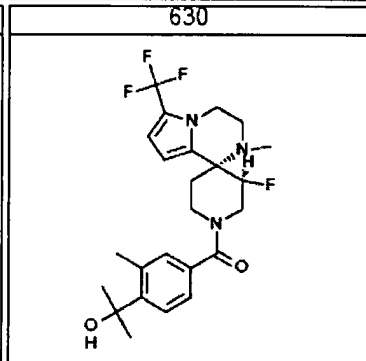
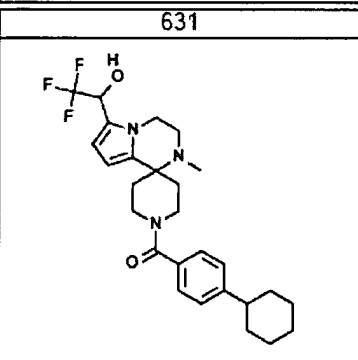
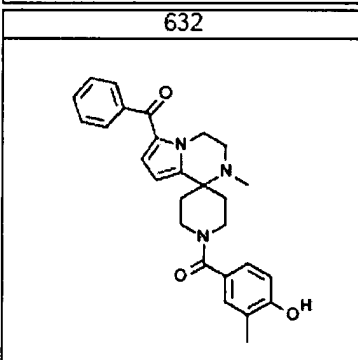
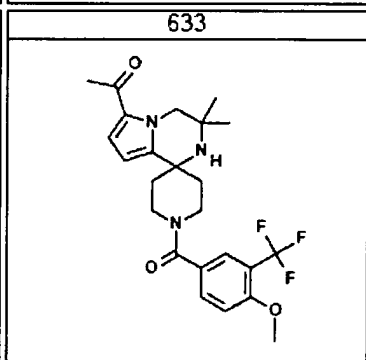
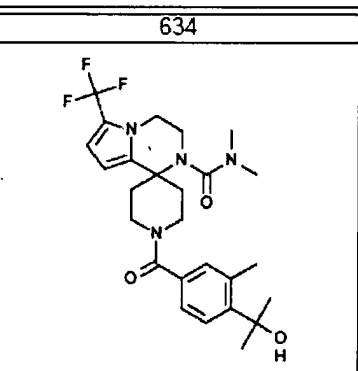
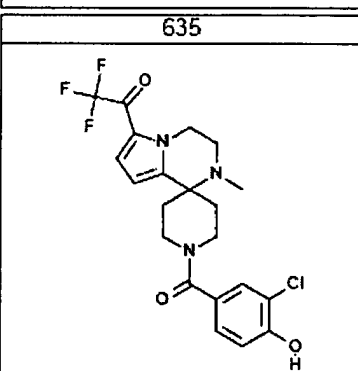
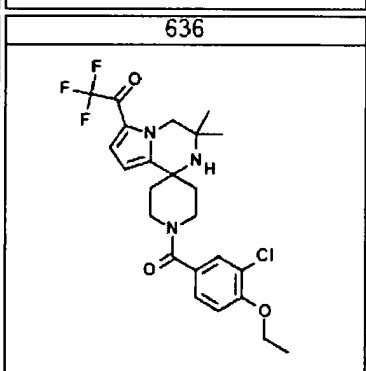


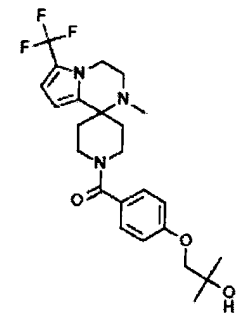
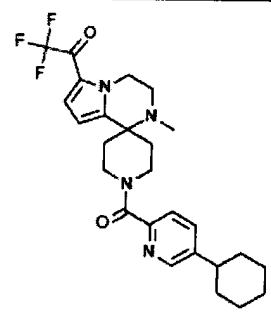
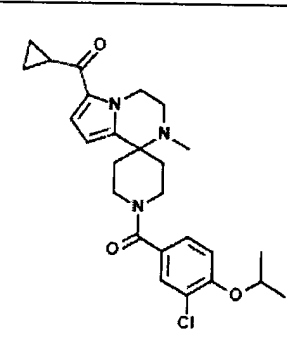
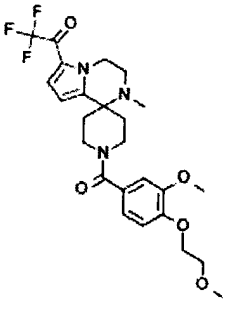
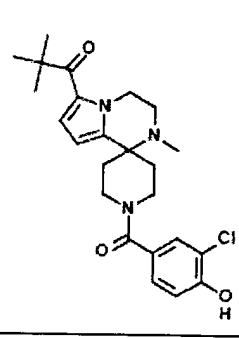
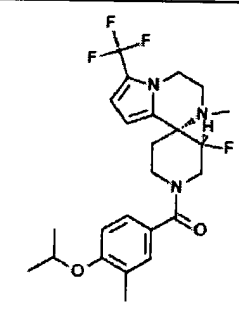
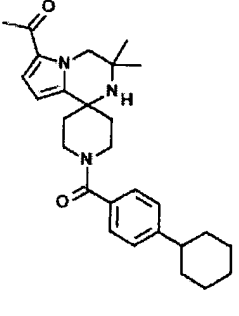
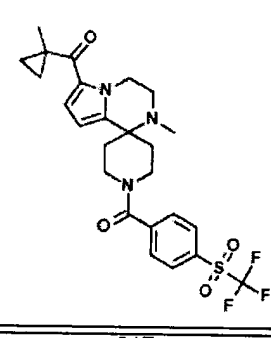
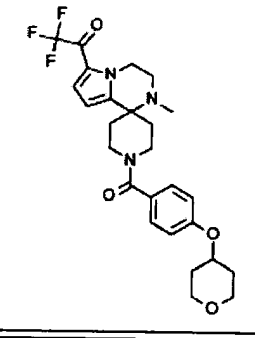
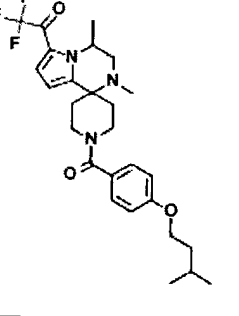
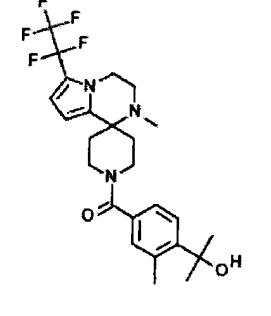
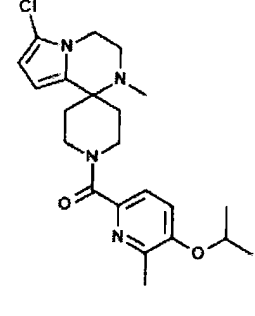
<p>577</p> 	<p>578</p> 	<p>579</p> 
<p>580</p> 	<p>581</p> 	<p>582</p> 
<p>583</p> 	<p>584</p> 	<p>585</p> 
<p>586</p> 	<p>587</p> 	<p>588</p> 



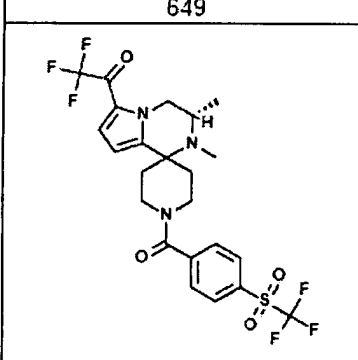
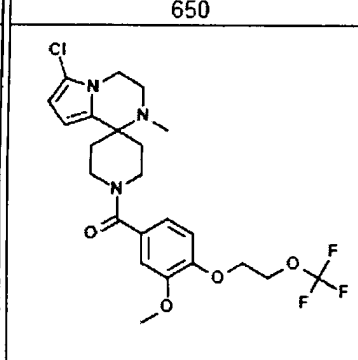
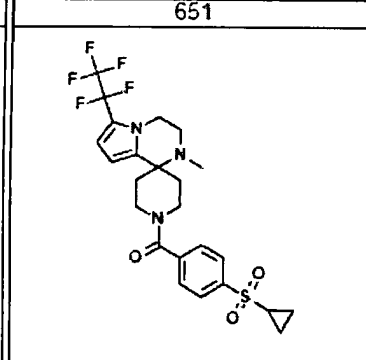
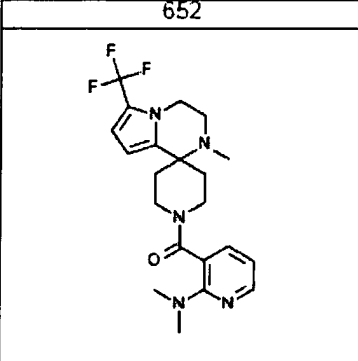
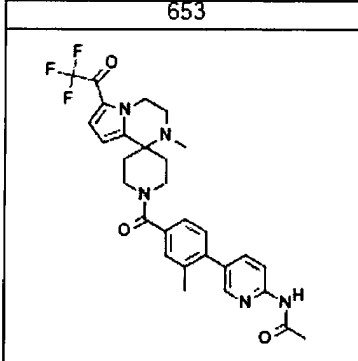
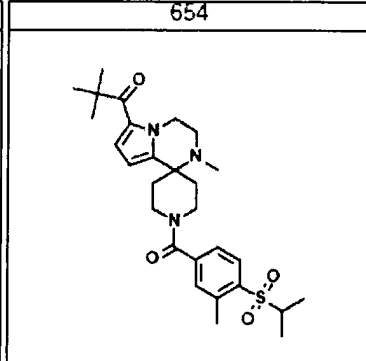
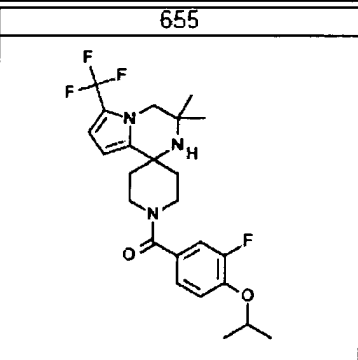
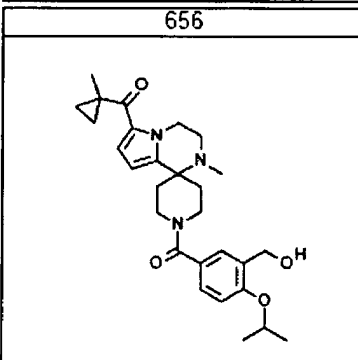
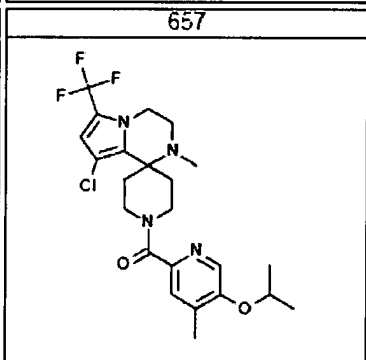
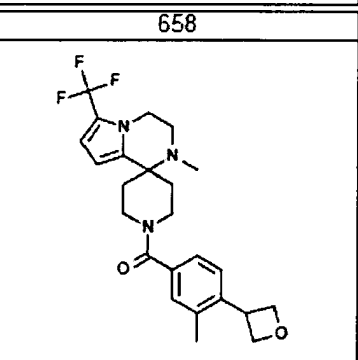
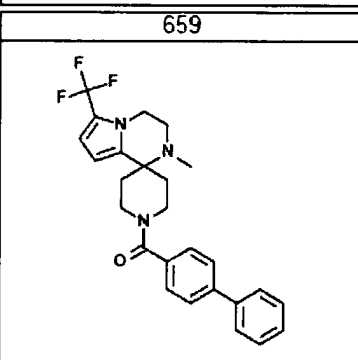
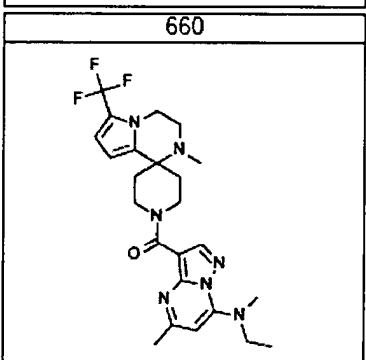
<p>601</p> 	<p>602</p> 	<p>603</p> 
<p>604</p> 	<p>605</p> 	<p>606</p> 
<p>607</p> 	<p>608</p> 	<p>609</p> 
<p>610</p> 	<p>611</p> 	<p>612</p> 

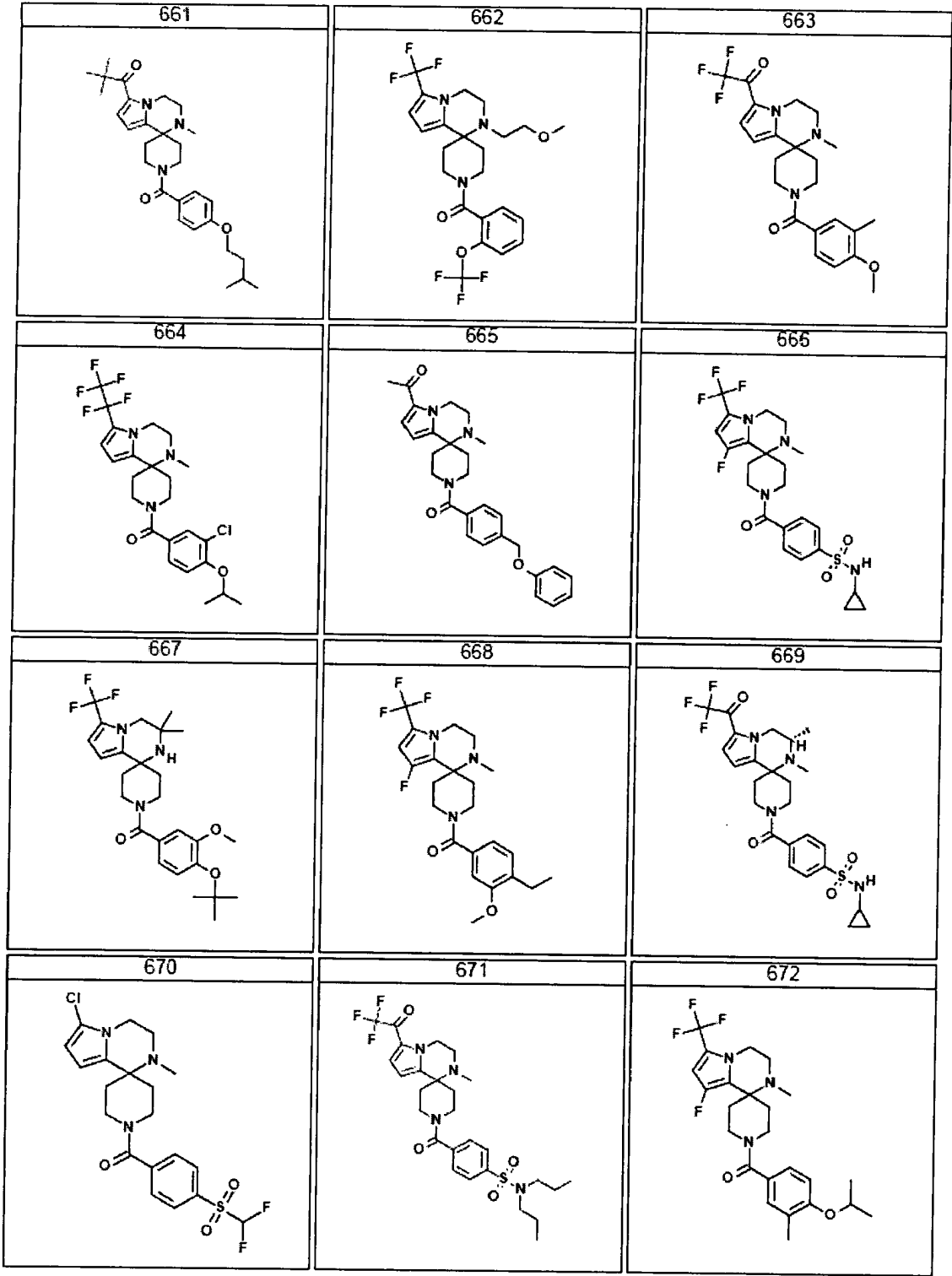
613	614	615
616	617	618
619	620	621
622	623	624

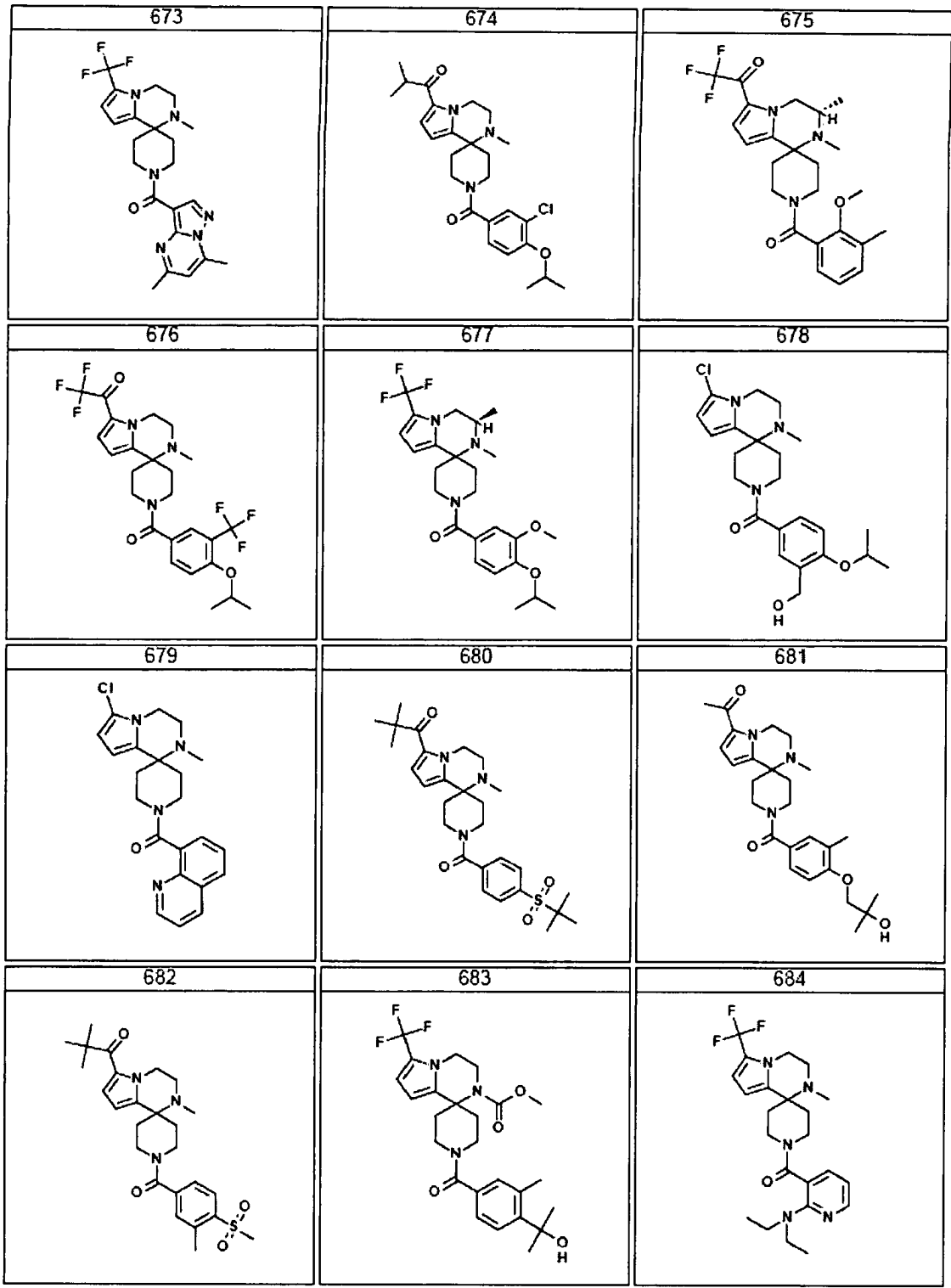
<p>625</p> 	<p>626</p> 	<p>627</p> 
<p>628</p> 	<p>629</p> 	<p>630</p> 
<p>631</p> 	<p>632</p> 	<p>633</p> 
<p>634</p> 	<p>635</p> 	<p>636</p> 

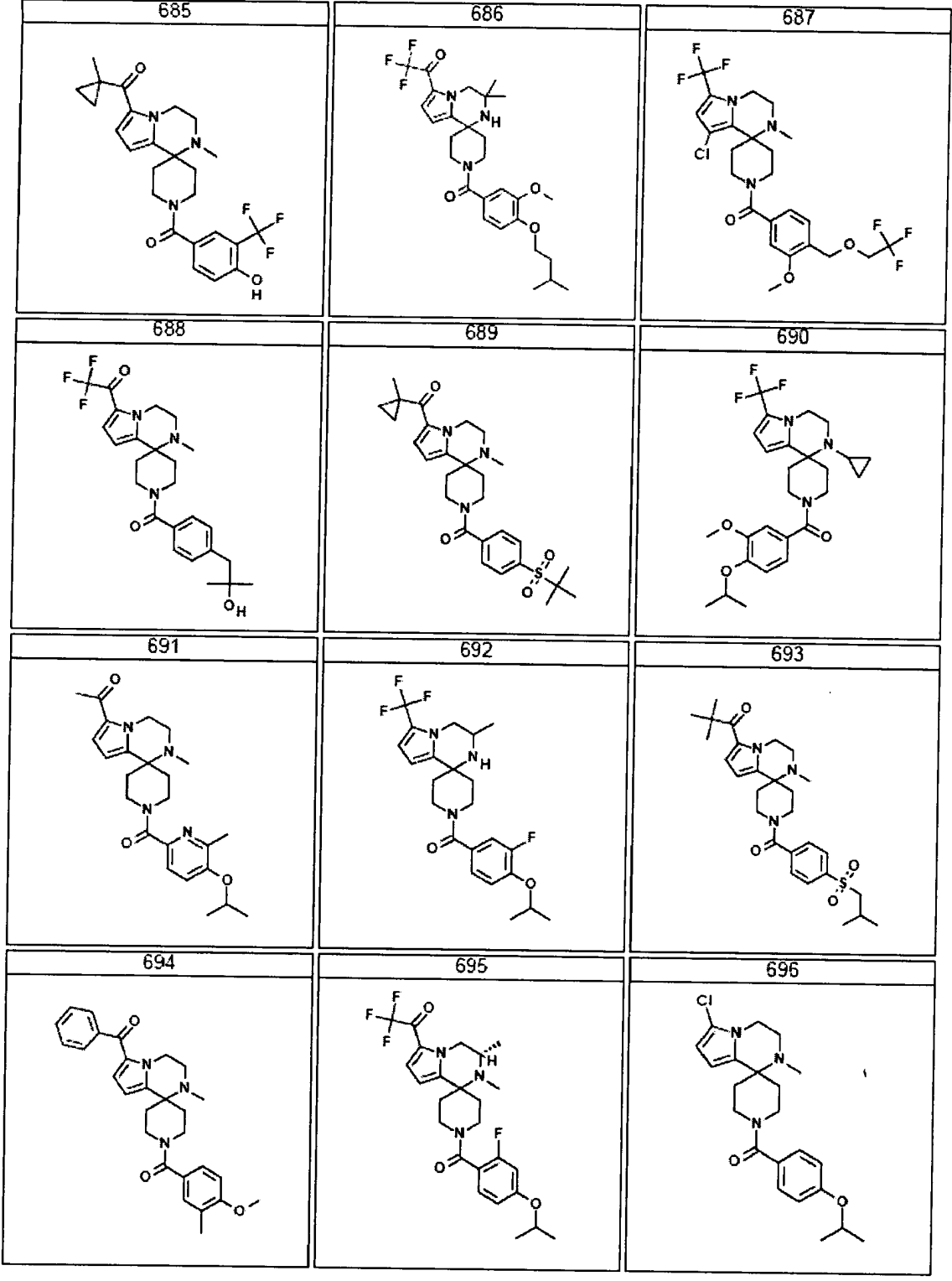
<p>637</p> 	<p>638</p> 	<p>639</p> 
<p>640</p> 	<p>641</p> 	<p>642</p> 
<p>643</p> 	<p>644</p> 	<p>645</p> 
<p>646</p> 	<p>647</p> 	<p>648</p> 

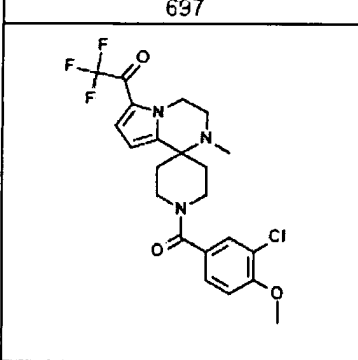
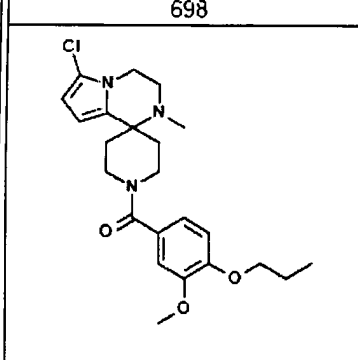
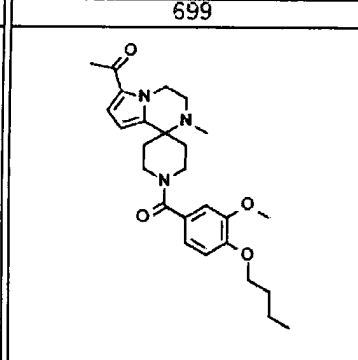
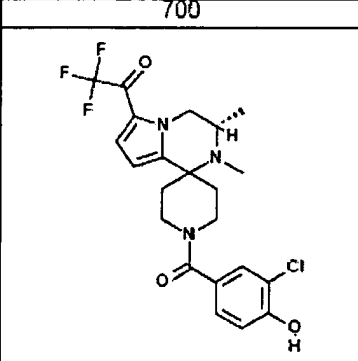
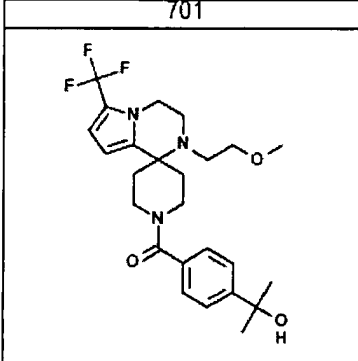
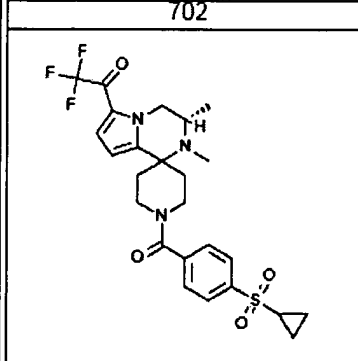
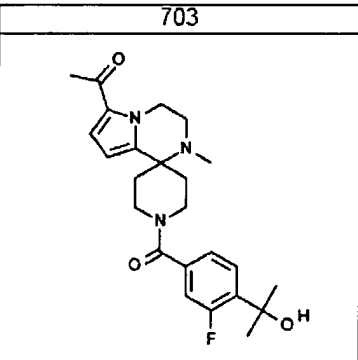
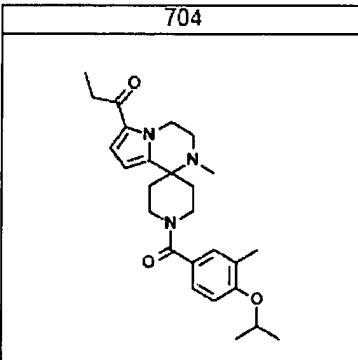
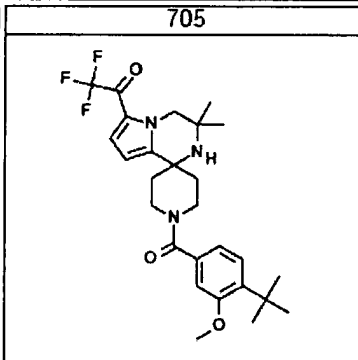
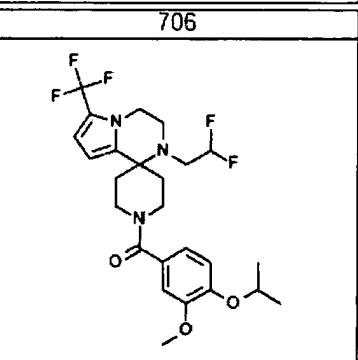
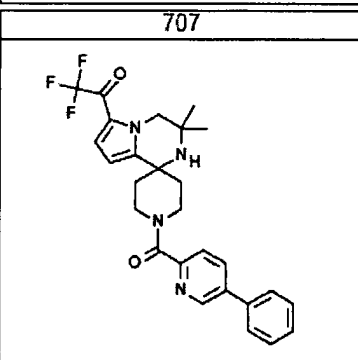
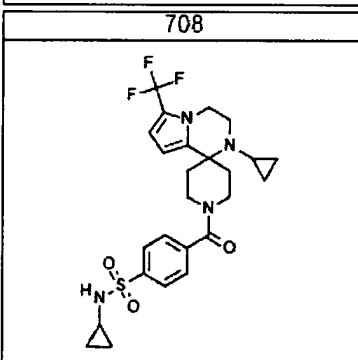
58

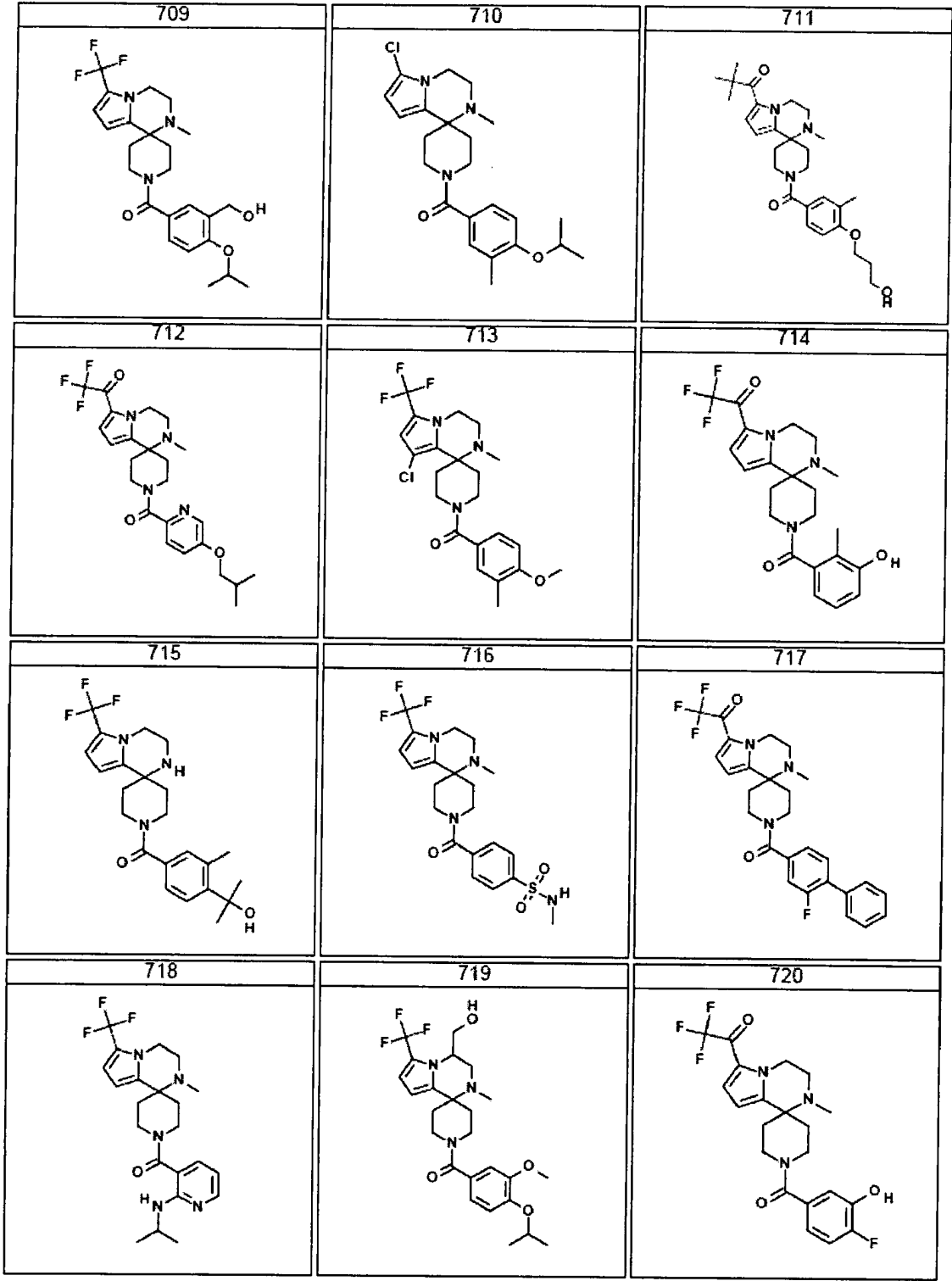
<p>649</p> 	<p>650</p> 	<p>651</p> 
<p>652</p> 	<p>653</p> 	<p>654</p> 
<p>655</p> 	<p>656</p> 	<p>657</p> 
<p>658</p> 	<p>659</p> 	<p>660</p> 

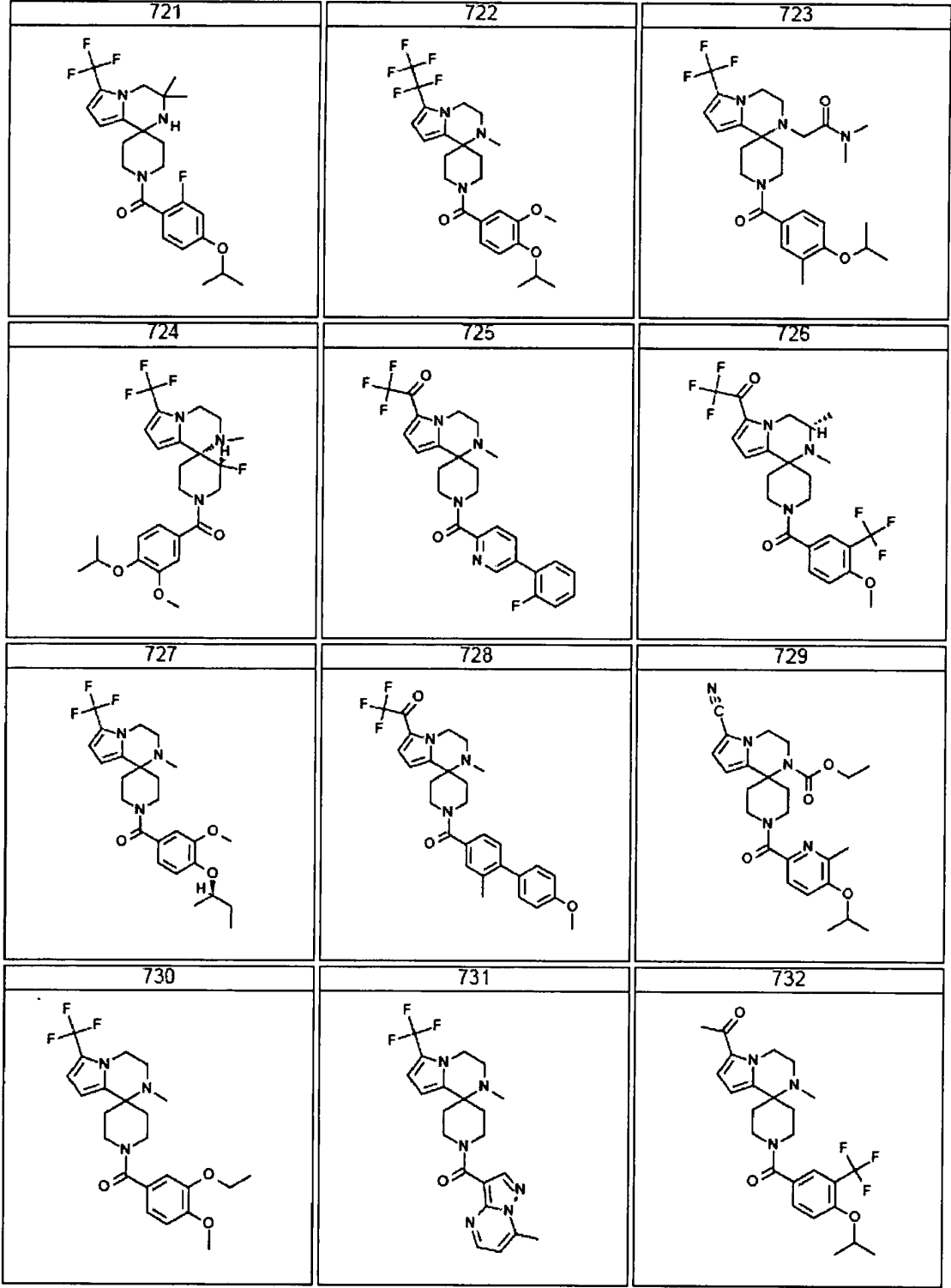


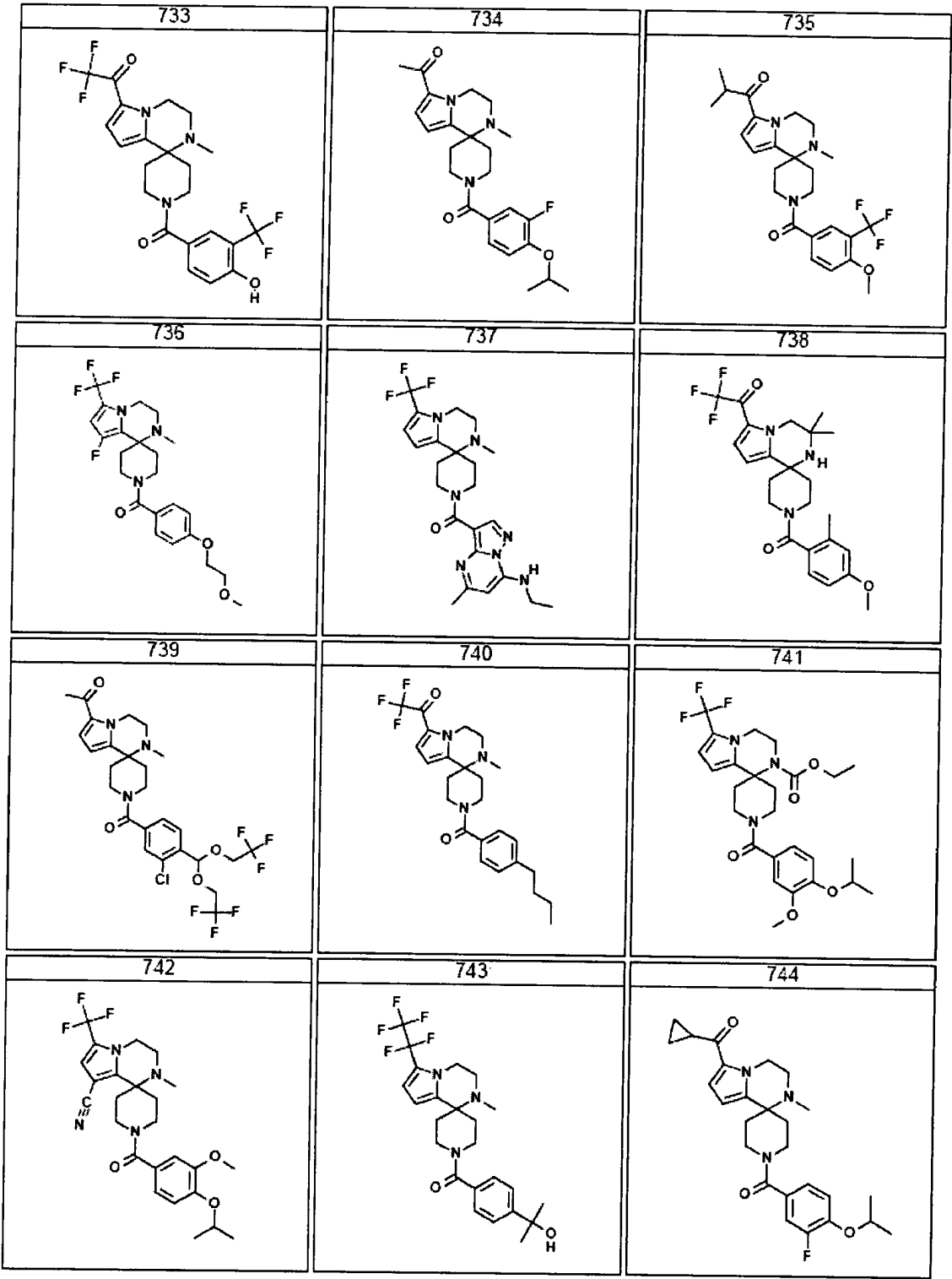


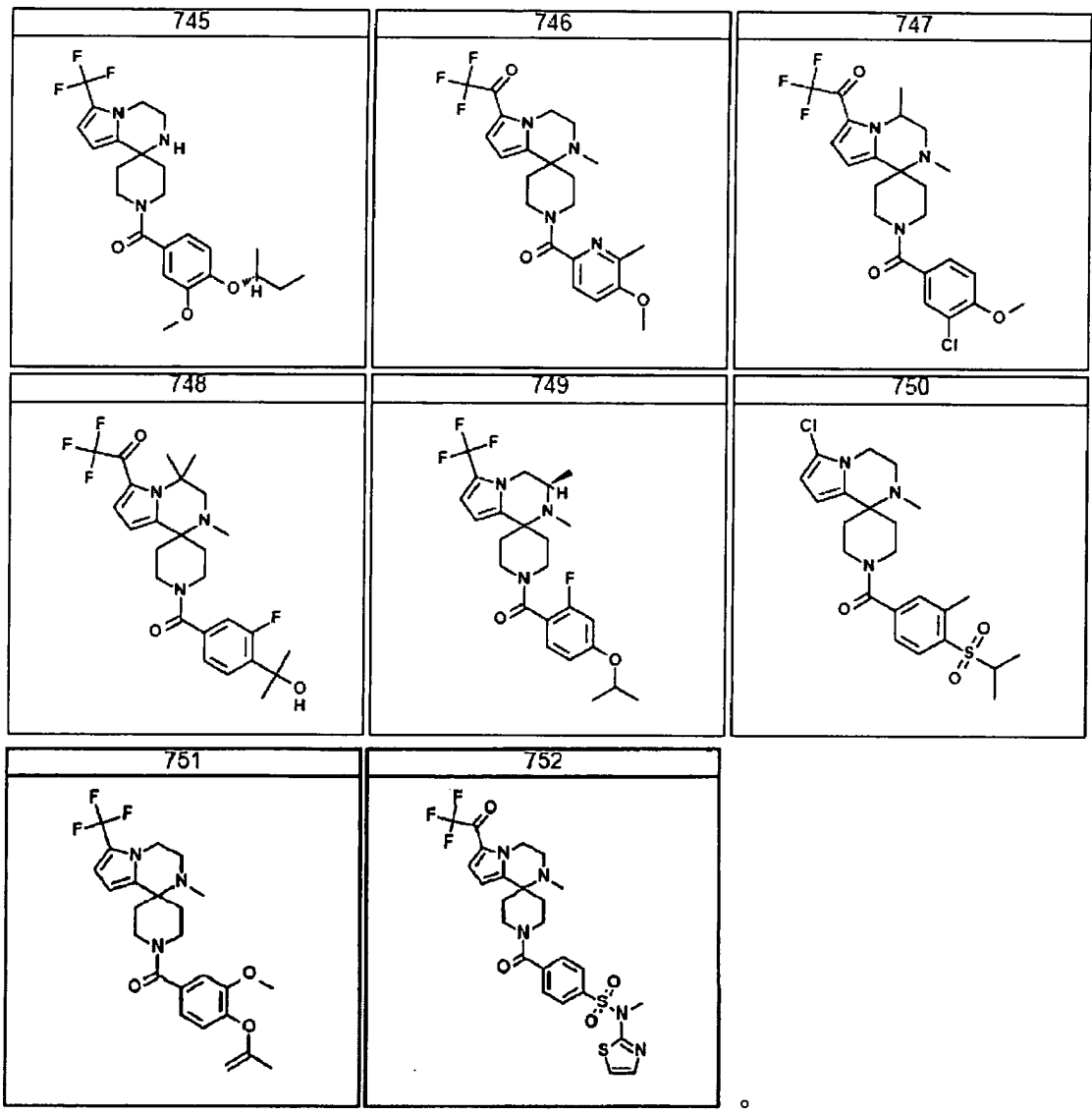


<p>697</p> 	<p>698</p> 	<p>699</p> 
<p>700</p> 	<p>701</p> 	<p>702</p> 
<p>703</p> 	<p>704</p> 	<p>705</p> 
<p>706</p> 	<p>707</p> 	<p>708</p> 









在另一態樣中，本發明係關於一種包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種抑制以下各者中之電壓閘控鈉離子通道的方法：

- 患者；或
- 生物樣品；

該方法包含向該患者投與本發明之化合物或組合物，或使該生物樣品與本發明之化合物或組合物接觸。在另一實施例中，該電壓閘控鈉離子通道為NaV 1.7。

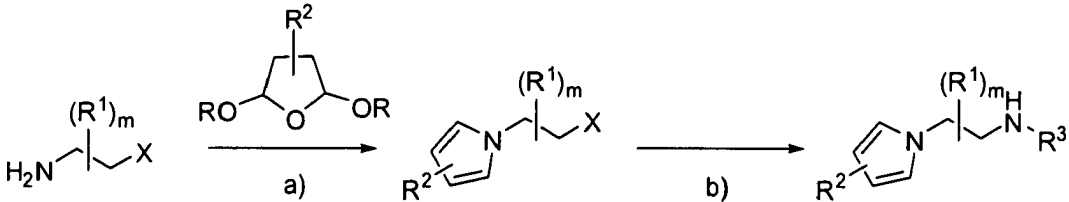
在另一態樣中，本發明係關於一種治療個體之以下疾病或減輕其嚴重程度的方法：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病變、精神病症、焦慮症、抑鬱症、躁鬱症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛、癌痛、中風、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、壓力或運動誘發性絞痛、心悸、高血壓、偏頭痛或異常胃腸蠕動，該方法包含投與有效量之本發明之化合物或組合物。

在另一實施例中，該方法用於治療以下疾病或減輕其嚴重程度；股骨癌痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經性下背痛；神經性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；肌肉纖維疼痛；顫下頷關節疼痛；慢性內臟痛、腹痛；胰臟；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛，包括叢集性頭痛；慢性及急性神經痛、疱疹後神經痛；糖尿病性神經病；HIV相關神經病；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯氏神經病(Charcot-Marie Tooth neuropathy)；遺傳性感覺神經病；周邊神經損傷；疼痛神經瘤；異位近端及遠端放電(ectopic proximal and distal discharges)；神經根病變；化學療法誘發性神經痛；放射療法誘發性神經痛；乳房切除術後疼痛；中樞疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦性疼痛；複雜區域性疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸部疼痛；肌腱炎；損傷/運動疼痛；急性內臟痛、腹痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸梗阻；疝氣；胸痛、心痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛、陣痛；剖腹產術疼

痛；急性發炎性、灼傷及創傷疼痛；急性間歇性疼痛、子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞性貧血；急性胰臟炎；突發性疼痛；口頷面疼痛，包括竇炎疼痛、牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻風疼痛；白塞氏病(Behcet's disease)疼痛；痛性肥胖症(adiposis dolorosa)；靜脈炎疼痛；格-巴二氏疼痛(Guillain-Barre pain)；下肢疼痛足趾運動症(painful legs and moving toes)；哈格蘭症候群(Haglund syndrome)；肢端紅痛症疼痛；法布里氏病(Fabry's disease)疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁；膀胱機能亢進；疼痛膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型及II型複雜區域性疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛。

本發明之化合物可容易使用以下方法來製備。以下流程1至流程4中說明製備本發明之化合物的方法。

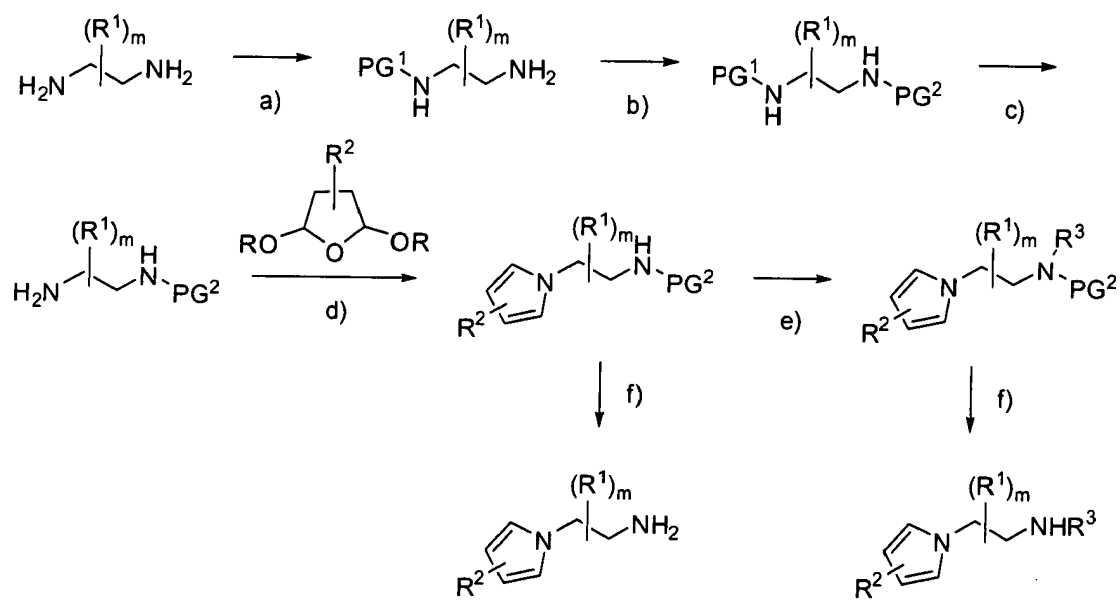
流程1



X = 離去基或NH₂；R³ = 烷基。

a)H⁺：白蛋白酸(諸如乙酸或對甲苯磺酸)、NaOAc；b)H₂NR³、溶劑(例如：EtOH或CH₃CN)。

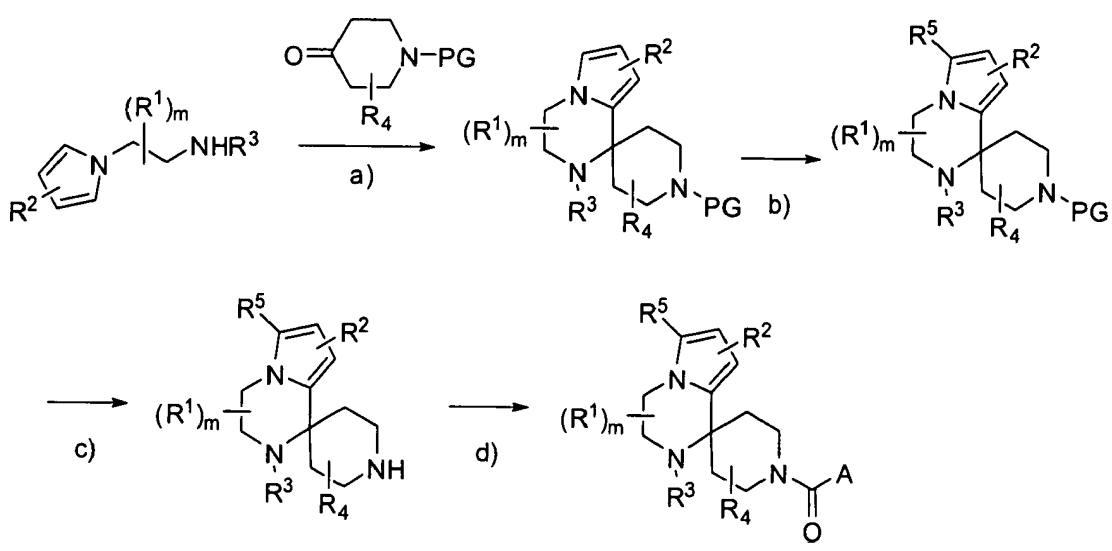
流程2



PG^1 = 酸不穩定保護基 (例如 : Boc) ; PG^2 = 酸穩定保護基 (例如 : cbz、苯甲基) ; R^3 = 烷基。

a) $\text{PG}^1=\text{Boc}$; Boc_2O 、鹼 (例如 : Et_3N)、溶劑 (例如 : THF) ;
b) $\text{PG}^2=\text{cbz}$; 碳酸苯甲基 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯、鹼 (例如 : Et_3N)、溶劑 (例如 : THF) ; c) $\text{PG}^1=\text{Boc}$; H^+ (例如 : HCl 或 TFA)、溶劑 (例如 : iPrOH、EtOH、 CH_3CN 或 CH_2Cl_2) ; d) H^+ : 白蛋白酸 (諸如乙酸或對甲苯磺酸)、 NaOAc ; e) R^3-X 、鹼 (例如 : NaH 或 K_2CO_3)、溶劑 (例如 : DMF、THF 或 CH_3CN) ; f) $\text{PG}^2=\text{cbz}$; Pd/C 、 H_2 、溶劑 (例如 : iPrOH、EtOH 或 CH_3CN)。

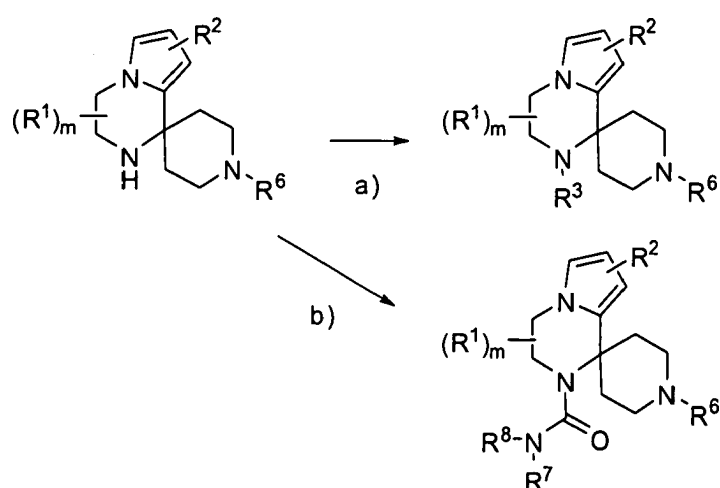
流程3



PG =保護基，諸如Boc、苯甲基、cbz； R^3 =H或烷基。

a)催化 H^+ ：白蛋白酸(諸如三氟乙酸、對甲苯磺酸或二氯乙酸)、溶劑(例如：EtOH)；b) $R^5=CF_3$ ，三氟甲烷磺酸5-(三氟甲基)-5H-二苯并[b,d]噻吩鎘、鹼(例如： K_2CO_3)、溶劑(例如： CH_3CN)或 R^5 =鹵烷基；鹵烷基碘化物(例如： CF_3I 、 CF_3CH_2I 或 CF_3CF_2I)、 $FeSO_4 \cdot 6H_2O$ 、 H_2O_2 、溶劑(例如：DMSO)； $R^5=CN$ ，氯磺醯異氰酸酯、溶劑(例如：THF或DMF)； $R^5=Cl$ ， CF_3SO_2Cl 、溶劑(例如： CH_2Cl_2)； $R^5=R^6C(O)$ ，醯化劑(例如： $R^6C(O)_2O$ 、 $R^6C(O)Cl$)、鹼(例如：吡啶、 Et_3N 或DBN)、溶劑(例如： CH_2Cl_2 、DCE或THF)或i)NBS、 CH_2Cl_2 ；ii)； $CH_3(CH_2)_nOCH=CHR^7$ 、催化劑(例如： $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$)、溶劑(例如：二噁烷)；c)PG=Boc， H^+ (例如：HCl或TFA)、溶劑(例如：iPrOH、EtOH、 CH_3CN 或 CH_2Cl_2)；PG=cbz；Pd/C、 H_2 、溶劑(例如：iPrOH、EtOH或 CH_3CN)；d)A-CO₂H；偶合劑(例如：HATU或EDCI)、鹼(例如： Et_3N 或 iPr_2NEt)、溶劑(例如：DMF、 CH_3CN 或 CH_2Cl_2)；或A-C(O)-Cl、NaOH、溶劑(例如：水及MTBE)。

流程4



R^3 =醯基； R^6 =PG或C(O)A； R^7 =烷基。

a) R^3-X (X = 離去基，例如：鹵基、OTs)、鹼(例如： K_2CO_3 、 Et_3N 或吡啶)、溶劑(例如：DMF、THF、ACN、 CH_2Cl_2 或吡啶)；b) $R^8=H$ ； R^7-NCO 、鹼(例如： Et_3N)、溶劑(例如：THF)或 $ClC(O)NR^7R^8$ 、鹼(例如：吡啶)。

用途、調配及投藥

醫藥學上可接受之組合物

如上文所論述，本發明提供作為電壓閘控鈉離子通道抑制劑之化合物，且因此本發明化合物適用於治療包括(但不限於)以下之疾病、病症及病狀：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病症、諸如焦慮症及抑鬱症之精神病症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症及失禁。因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥學上可接受之組合物，其中此等組合物包含如本文所述之化合物中的任一者，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種其他治療劑。

亦應瞭解某些本發明之化合物可以用於治療之游離形式存在，或適當時以其醫藥學上可接受之衍生物形式存在。根據本發明，醫藥學上可接受之衍生物包括(但不限於)醫藥學上可接受之鹽、酯、該等酯之鹽或任何其他加合物或衍生物，其在投與有需要之個體後能夠直接或間接提供如本文另外所述之化合物或其代謝物或殘餘物。

如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指如下彼等鹽：其在正確醫學判斷之範疇內適合用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似情況，且與合理的效益/風險比相稱。「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明之化合物的任何無毒鹽或酯之鹽，其在投與接受者後能夠直接或間接提供本發明之化合

物或其抑制活性代謝物或殘餘物。如本文中所使用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為電壓閘控鈉離子通道抑制劑。

醫藥學上可接受之鹽為此項技術所熟知。舉例而言，S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19 中詳細地描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼的鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽的實例為與諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸之無機酸或與諸如乙酸、乙二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸之有機酸或藉由使用用於此項技術中之其他方法(諸如離子交換)所形成的胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、乙二酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預見本文所揭示之化合物之任何鹼性含氮基團的四級銨化。可藉由該四級銨化獲得水溶性或油溶性或水可分散性或油可分散性產物。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽

包括(適當時)無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之平衡離子形成的胺陽離子。

如上文所述，本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文中所使用，其包括適於所需特定劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、稠化劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物的各種載劑及用於其製備之已知技術。除非任何習知載劑介質與本發明之化合物不相容，諸如產生任何不良生物作用或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物的任何其他組分相互作用，否則預期其用途在本發明之範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質之水；等滲生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶

液；以及其他無毒相容性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑；釋放劑；塗佈劑；甜味劑；調味劑及芳香劑，根據調配師之判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

化合物及醫藥學上可接受之組合物的用途

在另一態樣中，提供一種治療以下疾病或減輕其嚴重程度之方法：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病變、諸如焦慮症及抑鬱症之精神病症、躁鬱症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛或癌痛，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或包含化合物之醫藥學上可接受之組合物。

在某些實施例中，提供一種治療中風、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、壓力或運動誘發性絞痛、心悸、高血壓、偏頭痛或異常胃腸蠕動或減輕其嚴重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或包含化合物之醫藥學上可接受之組合物。

在某些實施例中，提供一種治療急性、慢性、神經性或發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或醫藥學上可接受之組合物。在某些其他實施例中，提供一種治療神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部疼痛或頸部疼痛或減輕其嚴重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或醫藥學上可接受之組合物。在其他實施例中，提供一種治療嚴重或難治性疼痛、急性疼痛、手術後疼痛、背痛、耳鳴或癌痛或減輕其嚴

重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或醫藥學上可接受之組合物。

在某些實施例中，提供一種治療以下疾病或減輕其嚴重程度之方法：股骨癌痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經性下背痛；神經性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；肌肉纖維疼痛；顳下頷關節疼痛；慢性內臟痛，包括腹痛；胰臟；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛，包括叢集性頭痛；慢性及急性神經痛，包括疱疹後神經痛；糖尿病性神經病；HIV相關神經病；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯氏神經病；遺傳性感覺神經病；周邊神經損傷；疼痛神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法誘發性神經痛；放射療法誘發性神經痛；乳房切除術後疼痛；中樞疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦性疼痛；複雜區域性疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸部疼痛；肌腱炎；損傷/運動疼痛；急性內臟痛，包括腹痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸梗阻；疝氣等；胸痛，包括心痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛(包括陣痛)；剖腹產術疼痛；急性發炎性、灼傷及創傷疼痛；急性間歇性疼痛，包括子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞性貧血；急性胰臟炎；突發性疼痛；口頷面疼痛，包括竇炎疼痛、牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻風疼痛；白塞氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格-巴二氏疼痛；下肢疼痛足趾運動症；哈格蘭症候群；肢端紅痛症疼痛；法布里氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁；膀胱機能亢進；疼痛膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；或前列腺炎；I型及II型複雜區域性疼痛症候群(CRPS)；絞痛誘發性疼痛，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或醫藥學上可接受之組合物。

在本發明之某些實施例中，化合物或醫藥學上可接受之組合物的「有效量」為有效治療以下疾病中之一或多者或減輕其嚴重程度的量：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病變、諸如焦慮症及抑鬱症之精神病症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛、耳鳴或癌痛。

根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療以下疾病中之一或多者或減輕其嚴重程度的任何量及任何投藥途徑來投與：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病變、諸如焦慮症及抑鬱症之精神病症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛、耳鳴或癌痛。所需之精確量將隨個體之不同而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投藥方式及其類似因素而定。本發明之化合物較佳以劑量單位形式調配以便於劑量之投藥及均一性。如本文中所使用，表述「劑量單位形式」係指適合於待治療之個體之藥劑的物理個別單元。然而，應瞭解本發明之化合物及組合物的總日用量將由主治醫師在正確醫學判斷之範疇內確定。用於任何特定個體或生物體之特定有效劑量將視各種因素而定，包括所治療之病症及病

症之嚴重程度；所用之特定化合物的活性；所用之特定組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所用之特定化合物的投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用之特定化合物組合使用或同時使用的藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文中所使用，術語「個體」或「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、以口服或鼻用噴霧形式或其類似方式投與人類及其他動物，視所治療之感染的嚴重程度而定。在某些實施例中，本發明之化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg且較佳為每天每公斤個體體重約1 mg至約25 mg之劑量經口或非經腸投與，每天一或多次，以獲得所需治療效果。

用於經口投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型亦可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可使用

水、林格氏溶液(U.S.P.)及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油宜用作溶劑或懸浮介質。為此，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，在注射劑之製備中使用脂肪酸，諸如油酸。

可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由合併呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌，該等組合物可在使用之前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長本發明之化合物的作用，通常需要減慢來自皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此舉可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將非經腸投與之化合物形式溶解或懸浮於油媒劑中來達成該化合物之延遲吸收。藉由在生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微囊封基質來製備可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織可相容之脂質體或微乳液中來製備積存式可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明之化合物與在周圍溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

用於經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物與以下物質混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；

b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，例如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

亦可使用類似類型之固體組合物作為使用賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑，該等賦形劑諸如為乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可使用包衣及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物及蠟。亦可使用類似類型之固體組合物作為使用賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑，該等賦形劑諸如為乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

活性化合物亦可呈具有如上文所述之一或多種賦形劑的微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可使用包衣及外殼(諸如腸溶衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉之惰性稀釋劑混合。該等劑型亦可包含(如正常生產時)除惰性稀釋劑外之其他物質，例如壓錠潤滑劑及其他壓錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物及蠟。

用於局部或經皮投與本發明之化合物的劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。在無菌條件下，活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需之防腐劑或緩衝劑按要求混合。在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑。另外，本發明涵蓋使用具有控制傳遞化合物至身體之附加優點的經皮貼片。該等劑型藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

如上文大致所述，本發明之化合物適用作電壓閘控鈉離子通道抑制劑。在一個實施例中，本發明之化合物及組合物為NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中之一或多者的抑制劑，且因此在不希望受任何特定理論束縛之情況下，該等化合物及組合物尤其適用於治療如下疾病、病狀或病症或減輕其嚴重程度：其中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中之一或多者的活化或機能亢進與該疾病、病狀或病症有關。當NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9之活化或機能亢進與特定疾病、病狀或病症有關時，該疾病、病狀或病症亦可稱為「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9介導之疾病、病狀或病症」。因此，在另一態樣中，本發明提供一種治療如下疾病、病狀或病症或減輕其嚴重程度之方法：其中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中之一或多者的活化或機能亢進與該疾病病況有關。

本發明中用作NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9之抑制劑之化合物的活性可根據

本文實例中大致描述之方法，或根據一般技術者可用之方法來分析。

在某些例示性實施例中，本發明之化合物適用作NaV1.7及/或NaV1.8之抑制劑。

亦應瞭解，本發明之化合物及醫藥學上可接受之組合物可用於組合療法中，亦即該等化合物及醫藥學上可接受之組合物可與一或多種其他所需治療劑或醫學程序同時、在其之前或之後投與。用於組合方案之特定療法(治療劑或程序)組合應考慮所需治療劑及/或程序之相容性及欲達成之所需治療效果。亦應瞭解，所用療法可對相同病症達成所需效果(例如本發明之化合物可與用於治療相同病症之其他藥劑同時投與)，或其可達成不同效果(例如控制任何不良效應)。如本文中所使用，將通常為治療或預防特定疾病或病狀而投與之其他治療劑稱為「適合於所治療之疾病或病狀」。舉例而言，例示性其他治療劑包括(但不限於)：非類鴉片止痛劑(吲哚，諸如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin)；萘基烷酮，諸如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康(oxicam)，諸如吡羅昔康(Piroxicam)；對胺基苯酚衍生物，諸如乙醯胺苯酚(Acetaminophen)；丙酸，諸如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉(Naproxen sodium)、噁丙吡(Oxaprozin)；水楊酸鹽，諸如阿司匹靈(Asprin)、三水楊酸膽鹼鎂(Choline magnesium trisalicylate)、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酸(fenamate)，諸如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)；及吡唑，諸如苯基丁氮酮(Phenylbutazone)；或類鴉片(麻醉藥)促效劑(諸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左啡諾(Levorphanol)、嗎啡啉(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡鹼(Morphine)、羥考酮(Oxycodone)、氧化嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧

芬 (Propoxyphene) 、 丁 丙 諾 啡 (Buprenorphine) 、 布 托 啡 諾 (Butorphanol) 、 地 佐 辛 (Dezocine) 、 納 布 啡 (Nalbuphine) 及 戊 唑 星 (Pentazocine)。另外，非藥物止痛劑方法可與投與一或多種本發明之化合物聯合使用。舉例而言，亦可使用麻醉學(脊椎內輸注、神經阻滯)、神經外科(CNS路徑之神經鬆解術)、神經刺激(經皮電神經刺激、背柱刺激)、理療學(物理療法、矯形裝置、透熱法)或心理學(認知方法-催眠術、生物反饋或行為方法)方法。其他適當治療劑或方法大致描述於Merck Manual, 第17版, Mark H. Beers及Robert Berkow編, Merck Research Laboratories, 1999及食品與藥品管理局(Food and Drug Administration)網站www.fda.gov中，其整體內容以引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，其他適當治療劑係選自以下：

(1) 類鴉片止痛劑，例如嗎啡、海洛英(heroin)、氫嗎啡酮、氧化嗎啡酮、左啡諾、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、嚟啞、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氫可待因(dihydrocodeine)、羥考酮、氫可酮(hydrocodone)、丙氧芬、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、丁丙諾啡、布托啡諾、納布啡或戊唑星；

(2) 非類固醇消炎藥(NSAID)，例如阿司匹靈、雙氯芬酸(diclofenac)、地夫西納(diflusal)、依託度酸、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉秦(olsalazine)、噁丙啡、苯基丁氨酮、吡羅昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美汀或佐美酸(zomepirac)；

(3) 巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、酚巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、塞米樂(theamylal)或戊硫代巴比妥(thiopental)；

(4) 具有鎮靜作用之苯并二氮呋，例如氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、安定(diazepam)、氟基安定(flurazepam)、氯羟安定(lorazepam)、去甲羟基安定(oxazepam)、羟基安定(temazepam)或三唑侖(triazolam)；

(5) 具有鎮靜作用之 H₁ 拮抗劑，例如苯海拉明(diphenhydramine)、吡拉明(pyrilamine)、普敏太定(promethazine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)或氯環吡(chlorcyclizine)；

(6) 鎮靜劑，諸如格魯米特(glutethimide)、甲丙胺酯(meproamate)、甲喹酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

(7) 骨骼肌肉鬆弛劑，例如氯苯胺丁酸(baclofen)、肌安寧(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紫平(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或鄰甲苯海拉明(orphenadine)；

(8) NMDA受體拮抗劑，例如右甲嗎喃(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基嗎啡喃)或其代謝物右羟嗎喃(dextrophan)((+)-3-羟基-N-甲基嗎啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美金剛(memantine)、吡咯并喹啉奎寧(pyrriloquinoline quinine)、順-4-(麟醯基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231(MorphiDex(R)，嗎啡與右甲嗎喃之組合調配物)、托吡酯(topiramate)、奈拉麥仙(neramexane)或派辛夫特

(perzinfotel)(包括NR2B拮抗劑)，例如艾芬地爾(ifenprodil)、曲索羅地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-羥基乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮}；

(9) α -腎上腺素激導藥劑，例如多沙唑啉(doxazosin)、他蘇洛辛(tamsulosin)、可樂定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、地滅米丁(dexmetatomidine)、莫達非尼(modafinil)或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

(10) 三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明(desipramine)、丙咪啉(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

(11) 抗驚厥藥，例如卡馬西平(carbamazepine)、樂命達(lamotrigine)、托比拉麥(topiramate)或丙戊酸鹽(valproate)；

(12) 速激肽(tachykinin, NK)拮抗劑，尤其為NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如([α]R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮吡并[2,1-g][1,7]-蔡啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、蘭比特(lanepitant)、達比特(dapitant)或3-[[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

(13) 蕈毒鹼拮抗劑，例如氧基羥丁寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯鉍(tropium chloride)、達非那新(darifenacin)、素立芬新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托鉍(ipratropium)；

(14) COX-2選擇性抑制劑，例如塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)或盧米羅可(lumiracoxib)；

(15) 煤焦油止痛劑，尤其為撲熱息痛(paracetamol)；

(16) 精神抑制劑，諸如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、羥哌氯丙嗪(perphenazine)、甲硫噻嗪(thioridazine)、美索達嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、理思必妥(risperidone)、齊哌西酮(ziprasidone)、奎硫平(quetiapine)、色亨吲哚爾(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索納哌唑(sonepiprazole)、布龍色林(blonanserin)、伊洛培酮(iloperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、奎丙靈(raclopride)、佐替平(zotepine)、比氟諾西(bifeprunox)、阿森那平(asenapine)、魯拉西酮(lurasidone)、阿咪舒必利(amisulpride)、巴拉里酮(balaperidone)、巴林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奧沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麥克林坦(meclinertant)、Miraxion(R)或撒利左坦(sarizotan)；

(17) 香草精類受體促效劑(例如樹脂氟瑞辛(resiniferatoxin))或拮抗劑(例如卡普撒平(capsazepine))；

(18) β -腎上腺素激導藥劑，諸如普萘洛爾(propranolol)；

(19) 局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)；

(20) 皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

(21) 5-HT受體促效劑或拮抗劑，尤其為5-HT_{1B/1D}促效劑，諸如依來曲普坦(eletriptan)、舒瑪曲坦(sumatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、唑米曲普坦(zolmitriptan)或利紮曲普坦(rizatriptan)；

(22) 5-HT_{2A}受體拮抗劑，諸如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907)；

(23) 膽鹼激導性(菸鹼)止痛劑，諸如依普克林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-吡啶基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或菸鹼；

(24) Tramadol® ;

(25) PDEV抑制劑，諸如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺醯基)-苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他達那非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苯甲基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

(26) α -2- δ 配體，諸如加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、3-甲基加巴噴丁、(1[α],3[α],5[α])(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-

辛酸；

(27) 類大麻酚；

(28) 代謝型麩胺酸亞型1受體(mGluR1)拮抗劑；

(29) 血清素再吸收抑制劑，諸如舍曲林(sertraline)、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀(fluxetine)、正氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西它普蘭(citalopram)、西它普蘭代謝物去甲基西它普蘭、依地普蘭(escitalopram)、d,l- 氟 苯 丙 胺 (d,l-fenfluramine)、非 莫 西 汀 (femoxetine)、依夫西汀(ifoetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)、立替西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(cericlamine)及曲唑酮(trazodone)；

(30) 正腎上腺素(去甲腎上腺素)再吸收抑制劑，諸如麥普替林(maprotiline)、洛夫帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙吡(viloxazine)(Vivalan(R))，尤其為選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，尤其為(S,S)-瑞波西汀；

(31) 雙重血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀(duloxetine)、米那普侖(milnacipran)及丙咪吡(imipramine)；

(32) 誘導型一氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑，諸如S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯

酸、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-S-氯-S-吡啶腈、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3吡啶腈、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄胺基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒或胍基乙基二硫化物；

(33) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)；

(34) 前列腺素E2亞型4(EP4)拮抗劑，諸如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}胺基)-羰基]-4-甲基苯磺醯胺或4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}胺基)乙基]苯甲酸；

(35) 白三烯B4拮抗劑，諸如1-(3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-吡喃-7-基)-環戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

(36) 5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如齊留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹諾酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

(37) 鈉通道阻斷劑，諸如利度卡因(lidocaine)；

(38) 5-HT3拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

存在於本發明組合物中之其他治療劑的量將不超過通常將在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中投與的量。目前所揭示之組合物中其他治療劑的量較佳將在通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%之範圍內。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物亦可併入組合物中以塗佈可植入式醫學裝置，諸如假肢、人造瓣膜、血管移植物、支架

及導管。因此，在另一態樣中，本發明包括一種用於塗佈可植入式裝置之組合物，其包含如上文及本文類別及子類中大致所述之本發明化合物及適於塗佈該可植入式裝置之載劑。在又一態樣中，本發明包括一種可植入式裝置，其塗佈有包含如上文及本文類別及子類中大致所述之本發明化合物及適於塗佈該可植入式裝置之載劑的組合物。經塗佈之可植入式裝置的適合塗層及一般製備描述於美國專利6,099,562、5,886,026及5,304,121中。塗層通常為生物相容性聚合材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙酸乙烯酯及其混合物。塗層可視情況進一步由氟矽酮、多醣、聚乙二醇、磷脂或其組合之適合面塗層覆蓋以賦予組合物控制釋放特徵。

本發明之另一態樣係關於抑制生物樣品或個體中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中之一或多者的活性，該方法包含向該個體投與式I化合物或包含該化合物之組合物，或使該生物樣品與式I化合物或包含該化合物之組合物接觸。如本文中所使用，術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；獲自哺乳動物之生檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

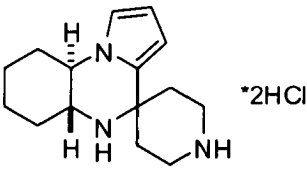
抑制生物樣品中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中之一或多者的活性適用於熟習此項技術者已知之各種目的。該等目的之實例包括(但不限於)研究生物及病理現象中之鈉離子通道；及比較評估新鈉離子通道抑制劑。

實例

通用方法。¹H NMR(400 MHz)及¹³C NMR(100 MHz)譜係以於氘化乙腈(CD₃CN)、氯仿-d(CDCl₃)或二甲亞砜-D₆(DMSO)中之溶液形式獲得。質譜(MS)係使用裝備有Phenomenex 50×4.60 mm luna-5 μ C18管柱之Applied Biosystems API EX LC/MS系統獲得。LC/MS溶離系統

為含0.035% v/v三氟乙酸、0.035% v/v甲酸、5 mM HCl或5 mM甲酸銨的1-99%或10-99%乙腈之H₂O溶液，使用3或15分鐘線性梯度及12毫升/分鐘之流速。使用粒徑為230-400目之矽膠-60進行矽膠層析。吡啶、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(ACN)、甲醇(MeOH)及1,4-二噁烷係來自保持於乾燥氮氣下之Aldrich Sure-Seal瓶。除非另作說明，否則磁性攪拌所有反應物。

反-5a',6',7',8',9',9a'-六氫-5'H-螺[哌啶-4,4'-吡咯并[1,2-a]喹啉]
二鹽酸鹽



步驟1：

將N-[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基甲酸第三丁酯(1.06 g，4.93 mmol)、乙酸鈉(1.70 g，20.7 mmol)及2,5-二甲氧基四氫呋喃(764 μ L，5.91 mmol)組合於乙酸(10.6 mL)中。在80℃下加熱反應混合物16小時。接著將反應混合物蒸發至乾且將殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各層，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層兩次，經硫酸鈉乾燥，並蒸發至乾，得到棕色固體。接著將此固體溶解於HCl之二噁烷溶液(10.3 mL，4.0 M，41.1 mmol)中且使其靜置3小時。接著移除溶劑，得到呈棕色固體狀之反-2-(1H-吡咯-1-基)環己胺鹽酸鹽(989 mg，99%)。ESI-MS m/z計算值164.1，實驗值165.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.27分鐘(4分鐘操作)。

步驟2：

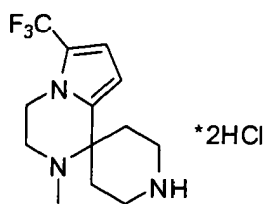
將反-2-(1H-吡咯-1-基)環己胺鹽酸鹽(989 mg，4.93 mmol)、4-側

氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(982 mg, 4.93 mmol)及順丁烯二酸(56.2 mg, 0.493 mmol)組合於乙醇(12 mL)中。在80℃下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且接著在80 g矽膠上使用0-10%甲醇之二氯甲烷溶液梯度純化，得到反-5a',6',7',8',9',9a'-六氫-5'H-螺[哌啶-4,4'-吡咯并[1,2-a]喹啉]-1-甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 計算值345.2，實驗值346.2 (M+1)+；滯留時間：1.63分鐘(4分鐘操作)。

步驟3：

將反-5a',6',7',8',9',9a'-六氫-5'H-螺[哌啶-4,4'-吡咯并[1,2-a]喹啉]-1-甲酸第三丁酯(0.311 g, 0.901 mmol)懸浮於鹽酸鹽之二噁烷溶液(2.0 mL, 4.0 M, 8.0 mmol)中。使反應混合物靜置2小時。接著將反應混合物蒸發至乾，得到反-5a',6',7',8',9',9a'-六氫-5'H-螺[哌啶-4,4'-吡咯并[1,2-a]喹啉]。ESI-MS m/z 計算值245.2，實驗值246.3 (M+1)+；滯留時間：0.32分鐘(3分鐘操作)。

2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽



步驟1：

在110℃下加熱2,5-二甲氧基四氫呋喃(15 g, 113.5 mmol)、2-氯乙胺鹽酸鹽(44.76 g, 385.9 mmol)及乙酸鈉(46.55 g, 567.5 mmol)於乙酸(55 mL)中之混合物。2小時後，將反應物傾倒於鹽水中且用二氯甲烷萃取產物。用鹽水、飽和Na₂CO₃及再次用鹽水洗滌有機物。經

硫酸鈉乾燥有機層並蒸發。經由弗洛里西(Florisil)(80 g)塞，使用己烷作為溶離劑來過濾粗物質，得到1-(2-氯乙基)吡咯(10.1 g，69%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=6.5$ Hz, 2H)。

步驟2：

將1-(2-氯乙基)吡咯(2.0 g，15.43 mmol)與33%甲胺之乙醇溶液(7.3 mL，33% w/v，77.15 mmol)組合。在90℃下加熱混合物16小時，隨後在減壓下濃縮，得到N-甲基-2-吡咯-1-基-乙胺(2.19 g，88%)，其直接用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值124.1，實驗值125.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.22分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.73-6.68 (m, 2H), 6.22-6.14 (m, 2H), 4.05 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

步驟3：

將N-甲基-2-吡咯-1-基-乙胺(2.19 g，17.64 mmol)、4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.51 g，17.64 mmol)及pTsOH·H₂O(0.334 g，1.76 mmol)組合於乙醇(87.60 mL)中且在70℃下加熱4小時。濃縮反應物且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌有機物。經硫酸鈉乾燥有機層並蒸發。藉由矽膠層析，用含2%三乙胺的0-10%甲醇之二氯甲烷溶液溶離來純化粗物質，得到2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(4.2 g，78%)。ESI-MS m/z 計算值305.4，實驗值306.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.97分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55-6.52 (m, 1H), 6.15-6.11 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 3.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.29 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟4：

方法A：將2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.27 mmol)、碳酸鉀(497.7 mg, 3.60 mmol)及5-(三氟甲基)二苯并噻吩-5-鎘三氟甲烷磺酸鹽(1.32 g, 3.27 mmol)組合於乙腈(10 mL)中。在60℃下加熱反應混合物16小時。將反應物蒸發至乾且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。用水及鹽水洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析，用0-50%乙酸乙酯之己烷溶液溶離來純化粗物質，得到2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(812 mg, 66%)。ESI-MS m/z 計算值 373.2，實驗值 374.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.21分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.32 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

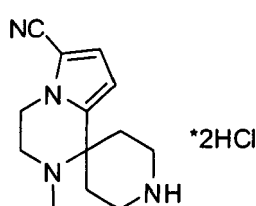
方法B：藉由緩慢鼓泡通過溶液且記錄金屬罐之重量差，向含2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(10.0 g, 32.7 mmol)之DMSO(164 mL)中依序添加七水合硫酸亞鐵(9.8 mL, 1.0 M, 9.8 mmol)、CF₃I(6.41 g, 32.7 mmol)。用冰水浴冷卻混合物，隨後經15分鐘逐滴添加H₂O₂(3.71 mL, 30% w/v, 32.7 mmol)，同時保持內部溫度<20℃。將混合物傾倒於300 mL冰水上且用EtOAc(2×400 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析，用含2% iPr₂NEt的0-10%甲醇之二氯甲烷溶液溶離來純化粗物質，得到2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(7.8 g, 64%)。

步驟5：

在室溫下在4 M HCl之二噁烷溶液(26.10 mL, 4 M, 104.4 mmol)及甲醇(22 mL)中攪拌2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡

吡-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(7.8 g, 20.89 mmol)1小時。將反應混合物蒸發至乾且使殘餘物與100 mL MTBE共蒸發，得到呈黃色泡沫/固體狀之2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽(7.23 g, 定量)。ESI-MS m/z 計算值273.2，實驗值274.5 (M+1)+；滯留時間：0.44分鐘(3分鐘操作)。

2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-甲腈二鹽酸鹽



步驟1：

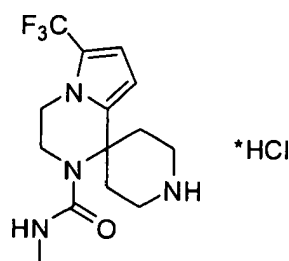
在氬氣氛圍下將氯磺醯異氰酸酯(590.9 mg, 363.4 μ L, 4.175 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液緩慢添加至保持於-78 $^{\circ}$ C(浴溫度)下之2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(1020 mg, 3.340 mmol)於四氫呋喃(9 mL)中之溶液中。在-78 $^{\circ}$ C下使反應混合物攪拌1小時。接著將N,N-二甲基甲醯胺(732.4 mg, 775.8 μ L, 10.02 mmol)緩慢添加至冷反應混合物中。接著使反應混合物緩慢升溫至室溫。在室溫下攪拌3小時後，用25 mL四氫呋喃稀釋粗物質，用1 M氫氧化鈉溶液洗滌，隨後用飽和氯化鈉水溶液洗滌三次。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並蒸發至乾，得到粗產物。在80 g矽膠上使用0-70%乙酸乙酯之己烷溶液梯度純化粗物質，得到呈白色固體狀之6-氰基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(280 mg, 25%)。ESI-MS m/z 計算值330.2，實驗值331.1 (M+1)+；滯留時間：0.94分鐘。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (d,

$J=4.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.36 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：

將6-氰基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(280 mg, 0.8474 mmol)溶解於鹽酸之二噁烷溶液(8 mL, 4 M, 32.00 mmol)與二噁烷(8 mL)之混合物中。使反應混合物攪拌30分鐘，接著蒸發至乾，得到呈白色固體狀之2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-甲脞二鹽酸鹽(258 mg, 99%)。ESI-MS m/z 計算值230.2，實驗值231.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.50分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.10 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H)。

N-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-甲脞胺鹽酸鹽



步驟1：

向6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.67 mmol)、THF(3 mL)及Et₃N(698 μ L, 5.01 mmol)中添加異氰酸甲酯(199 μ L, 3.34 mmol)。使混合物在室溫下攪拌2小時。向混合物中再裝入Et₃N(698 μ L, 5.01 mmol)及異氰酸甲酯

(199 μL , 3.34 mmol), 且在室溫下攪拌反應物3天。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(40 mL)中且用水(3×10 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層, 過濾並在真空中濃縮, 得到2-(甲基胺甲醯基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(680 mg, 97%)。ESI-MS m/z 計算值416.2, 實驗值417.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.73分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.14 (q, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.56 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟2:

向2-(甲基胺甲醯基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(0.66 g, 1.6 mmol)及乙腈(5 mL)中添加HCl之二噁烷溶液(5.2 mL, 4.0 M, 21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物60分鐘。在減壓下蒸發溶劑, 得到呈棕色固體狀之N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺鹽酸鹽(99%)。ESI-MS m/z 計算值316.2, 實驗值317.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.77分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物:

2'-(2-甲氧基乙基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-苯甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽

酸鹽、

2'-乙基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

3',3'-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

3'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

4',4'-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2',3'-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

3-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-環丙基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-(環丙基甲基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2',3-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-甲基-6'-(2,2,2-三氟乙基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-甲基-6'-(全氟乙基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽、

N,N-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并

[1,2-a]吡 啞]-2'-甲醯胺、

2'-(2,2,2-三氟乙基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]鹽酸鹽、

3-氟-2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]二鹽酸鹽、

2,2'-二甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]二鹽酸鹽、

2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]-4'-甲酸甲酯、

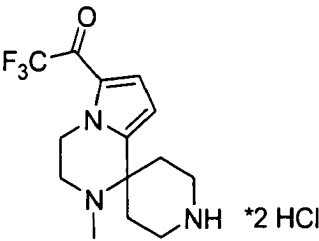
2'-(2,2-二氟乙基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]鹽酸鹽、

2'-環丁基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]二鹽酸鹽、

2-(6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]-2'-基)乙酸乙酯及

6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡 啞]-2'-甲酸甲酯。

2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啞]-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮二鹽酸鹽



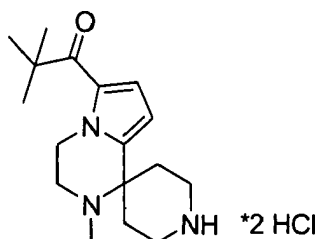
步驟 1：

在室溫下將2,2,2-三氟乙酸(2,2,2-三氟乙醯基)酯(910 μL , 6.55 mmol)逐滴添加至2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.0 g , 3.27 mmol)、吡啶(1.06 mL , 13.10 mmol)及 CH_2Cl_2 (6.5 mL)之溶液中。在 35°C 下加熱混合物2小時。將反應混合物分配於1 N HCl與 CH_2Cl_2 之間。分離各層且用 CH_2Cl_2 (2次)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機物並過濾。濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.38 g , 94%)。ESI-MS m/z 計算值401.2，實驗值402.5 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：1.36分鐘。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (dd, $J=4.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.33 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.79 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

步驟2：

在室溫下將鹽酸(6.01 mL , 4 M , 24.07 mmol)添加至2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.38 g , 3.44 mmol)於 CH_2Cl_2 (9.7 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕褐色固體狀之2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮二鹽酸鹽(1.34 g , 99%)。ESI-MS m/z 計算值301.1，實驗值302.5 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：1.02分鐘。

2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮二鹽酸鹽



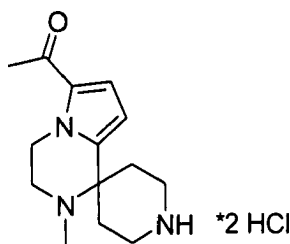
步驟1：

在室溫下將2,2-二甲基丙醯氯(1.22 mL, 9.90 mmol)添加至2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(2.75 g, 9.0 mmol)、DBN(1.22 mL, 9.90 mmol)及二氯乙烷(6.9 mL)之混合物中。在115°C下使混合物攪拌18小時。使混合物冷卻至室溫，隨後將其分配於CH₂Cl₂與1 N HCl之間。分離各層且用1 N NaOH洗滌有機層。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之6-(2,2-二甲基丙醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.8 g, 41%)。ESI-MS m/z計算值389.3，實驗值390.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.46分鐘。

步驟2：

在室溫下將鹽酸(5.1 mL, 4 M, 20.22 mmol)添加至6-(2,2-二甲基丙醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.75 g, 4.49 mmol)於CH₂Cl₂(12.3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕褐色固體狀之2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮二鹽酸鹽(1.8 g, 99%)。ESI-MS m/z計算值289.2，實驗值290.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.97分鐘。

1-(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟1：

在0°C下向含2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(10 g, 32.74 mmol)之二氯甲烷(73.5 mL)中逐份添加N-溴丁二醯亞胺(5.53 g, 31.10 mmol)。在0°C下攪拌反應物。30分鐘後，再添加N-溴丁二醯亞胺(291.4 mg, 1.64 mmol)且攪拌反應物1小時。用0.5 M Na₂S₂O₃(135 mL)稀釋反應物去移除水相。用鹽水(135 mL)洗滌有機層。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下蒸發溶劑，得到呈紅色黏性液體狀之6-溴-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯，其不經進一步純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.09 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.27 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.17-2.92 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值383.1，實驗值386.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.13分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

用N₂淨化6-溴-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(2 g, 5.2 mmol)及N-環己基-N-甲基-環己胺(1.67 mL, 7.81 mmol)於1,4-二噁烷(8.0 mL)中之溶液5分鐘。添加1-乙烯氧基丁烷(7.04 mL, 52.04 mmol)、Pd(dba)₃(1.078 g, 1.04 mmol)及三第三丁基磷烷(642.0 μL, 2.60 mmol)且在80°C下在壓力容器中加熱反應物5小時。經由矽藻土塞使用乙酸乙酯過濾反應物。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析，使用1-100%乙酸乙酯之己烷溶液梯度來純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(672.1 mg, 1.93 mmol, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.04 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.21 (t, J=6.0 Hz, 2H),

3.17-2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值347.2，實驗值348.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.95分鐘(3分鐘操作)。

步驟3：

向6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.86 mmol)及二氯甲烷(1.7 mL)中添加鹽酸鹽之二噁烷溶液(1.60 mL, 4 M, 6.40 mmol)。在室溫下攪拌反應物0.5小時。在減壓下蒸發溶劑，得到定量產率的呈淺綠色固體狀之1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮二鹽酸鹽。ESI-MS m/z 計算值247.2，實驗值248.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.17分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

1-(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)丙-1-酮二鹽酸鹽、

2-甲基-1-(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)丙-1-酮二鹽酸鹽、

環丙基(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)甲酮二鹽酸鹽、

(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)(苯基)甲酮二鹽酸鹽、

1-(3',3'-二甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)-2,2,2-三氟乙酮二鹽酸鹽、

1-(3',3'-二甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽、

1-(3',3'-二甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-7'-基)乙酮二鹽酸鹽、

2,2,2-三氟-1-(2',4',4'-三甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽、

2,2,2-三氟-1-(2',4',4'-三甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-7'-基)乙酮二鹽酸鹽、

1-(2',4',4'-三甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽、

1-(2',3'-二甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)-2,2,2-三氟乙酮二鹽酸鹽、

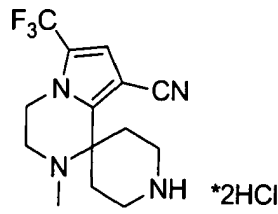
2,2,2-三氟-1-(3'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽、

2,2,2-三氟-1-(4'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮二鹽酸鹽、

1-(2',4'-二甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)-2,2,2-三氟乙酮二鹽酸鹽、及

(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)(1-甲基環丙基)甲酮。

2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-8'-甲腈二鹽酸鹽



步驟1：

向2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.86 g, 5.0 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加N-



溴丁二醯亞胺(930.4 mg, 5.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層且用乙酸乙酯(2次)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥並濃縮至乾。藉由管柱層析(10-20%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質，得到呈淺黃色固體狀之產物(1.7 g, 75%)。ESI-MS *m/z*計算值451.1，實驗值452.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.59分鐘(3分鐘操作)。

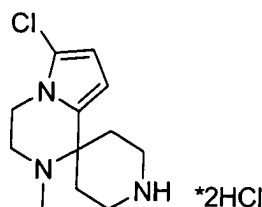
步驟2：

用N₂淨化8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.67 g, 3.7 mmol)與氰化鋅(234.9 μL, 3.7 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物5分鐘。添加Pd(PPh₃)₄(427.6 mg, 0.37 mmol)。在150℃下在密封微波小瓶中加熱混合物隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層。用乙酸乙酯(3次)萃取水層。合併所有有機層，用水(3次)、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。藉由管柱層析(10-20% EtOAc/己烷)純化粗物質，得到呈白色固體狀之8-氰基-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(510 mg, 35%)。ESI-MS *m/z*計算值398.2，實驗值399.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.56分鐘(3分鐘操作)。

步驟3：

向8-氰基-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(278.9 mg, 0.7 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加HCl之二噁烷溶液(2 mL, 4 M, 8.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。蒸發溶劑且粗物質不經進一步純化即可直接用於下一步驟。ESI-MS *m/z*計算值298.1，實驗值299.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.88分鐘(3分鐘操作)。

6'-氯-2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[吡啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽



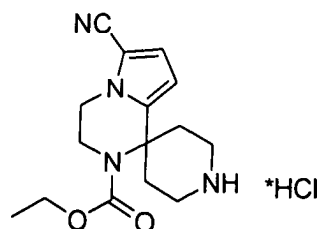
步驟1：

在0℃下向含2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(5 g, 16.37 mmol)之二氯甲烷(50.00 mL)中添加三氟甲烷磺醯氯(3.64 mL, 34.38 mmol)且自0℃至室溫攪拌反應物隔夜。用二氯甲烷稀釋反應物且用水洗滌。分離各層且經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，用10-100%乙酸乙酯之己烷溶液溶液溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(4.3 g, 77%)。ESI-MS m/z 計算值339.2，實驗值340.3 (M+1)+；滯留時間：1.13分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.74 (t, J=11.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：

在40℃下將HCl(1.84 mL, 4 M二噁烷溶液, 7.34 mmol)添加至6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(624 mg, 1.84 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中且在40℃下攪拌1小時。將反應物蒸發至乾，得到6'-氯-2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽(定量)，其不經進一步純化即可使用。ESI-MS m/z 計算值239.1，實驗值240.3 (M+1)+；滯留時間：0.22分鐘(3分鐘操作)。

6'-氯基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-甲酸乙酯鹽酸鹽



步驟1：

將氯甲酸乙酯(328.2 μL , 3.43 mmol)添加至螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(500 mg , 1.72 mmol)及 K_2CO_3 (474.3 mg , 3.43 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應物隔夜。使用乙腈過濾反應物且在減壓下蒸發溶劑。將化合物溶解於乙酸乙酯中且用1 N鹽酸及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮，得到呈琥珀色油狀物之3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,2'-二甲酸1-第三丁酯2'-乙酯(395 mg , 63%)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。ESI-MS m/z 計算值363.2，實驗值364.3 (M+1)+；滯留時間：1.78分鐘(3分鐘操作)。

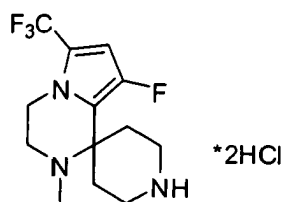
步驟2：

在 -78°C 下在氮氣下將N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(23.9 μL , 0.27 mmol)於THF(200.0 μL)中之溶液緩慢添加至3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,2'-二甲酸1-第三丁酯2'-乙酯(100 mg , 0.27 mmol)於THF(1.0 mL)中之溶液中。在 -78°C 下攪拌反應混合物1小時。接著將N,N-二甲基甲醯胺(39.9 μL , 0.51 mmol)緩慢添加至冷反應混合物中。接著使反應混合物緩慢升溫至室溫。過濾反應物且藉由逆相製備型LC-MS(10-99% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)，使用HCl改質劑純化，得到6'-氰基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,2'-二甲酸1-第三丁酯2'-乙酯。ESI-MS m/z 計算值388.2，實驗值389.3 (M+1)+；滯留時間：1.82分鐘(3分鐘操作)。

步驟3：

將4 N HCl之二噁烷溶液(8.7 mL, 34.7 mmol)添加至6'-氟基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,2'-二甲酸1-第三丁酯2'-乙酯(0.27 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中且在40℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物蒸發至乾，得到6'-氟基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-甲酸乙酯鹽酸鹽。ESI-MS m/z 計算值288.2，實驗值289.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.75分鐘(3分鐘操作)。

8'-氟-2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽

**步驟1：**

向2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(5.60 g, 15.0 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加NBS(2.80 mg, 15.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。移除溶劑且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc(2次)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥並濃縮至乾。藉由管柱層析(10-20% EtOAc-己烷)純化粗物質，得到呈淡黃色固體狀之8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(5.40 g, 73%)。ESI-MS m/z 計算值452.3 實驗值454.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.60分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

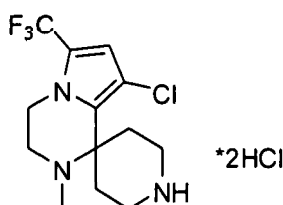
用氫氣淨化8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡

吡-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(15.0 g, 33.2 mmol)於THF(200 mL)中之溶液5分鐘。將混合物冷卻至-78°C，隨後逐滴添加nBuLi(42.5 mL, 1.6 M, 68 mmol)。在-78°C下攪拌混合物30分鐘，隨後逐滴添加N-(苯磺醯基)-N-氟-苯磺醯胺(20.9 g, 66.3 mmol)於THF(100 mL)中之溶液。使混合物升溫到室溫隔夜。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc(2次)萃取水層。合併有機層且用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。添加CH₂Cl₂且經由過濾移除固體。將濾液濃縮至乾且藉由管柱層析(10-20% EtOAc-己烷)純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀物之8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(5.52 g, 43%)，其在靜置後凝固。ESI-MS m/z計算值391.4，實驗值392.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.35分鐘(3分鐘操作)。

步驟3：

向8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(310 mg, 0.80 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之溶液中添加HCl之1,4-二噁烷溶液(2.0 mL, 4 M, 8.0 mmol)。在室溫下使反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除揮發性物質，提供呈粉紅色固體狀之8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]二鹽酸鹽(290 mg, 99%)。ESI-MS m/z計算值291.1，實驗值292.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.75分鐘(3分鐘操作)。

8'-氯-2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽



步驟1：

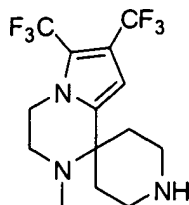
在-78℃下向8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(5.00 g, 11.1 mmol)於無水THF(125 mL)中之溶液中緩慢添加nBuLi(8.84 mL, 2.5 M, 22.1 mmol)。在-78℃下使反應混合物攪拌20分鐘，隨後逐滴添加1,1,1,2,2,2-六氯乙烷(5.36 g, 22.7 mmol)於THF(12 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅反應混合物。在減壓下移除揮發性物質至一半體積。用EtOAc(2×100 mL)萃取殘餘水性懸浮液。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到濃稠棕色油狀物。藉由矽膠管柱層析(10-20% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(2.40 g, 53%)，其在靜置後結晶。ESI-MS m/z 計算值407.2，實驗值407.9 (M+1)+；滯留時間：1.70分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (s, 1H), 3.97 (t, J=5.5 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.51-2.28 (m, 5H), 1.93 (d, J=13.7 Hz, 2H), 1.47 (d, J=9.5 Hz, 9H)。

步驟2：

向8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(750 mg, 1.84 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之溶液中添加已製備的1:1三氟乙酸(2.0 mL, 26 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2小時後，緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(75 mL)。用EtOAc(2×75 mL)萃取混合物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃棕色固體狀之8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶](555 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值307.1，實驗值307.9 (M+1)+；滯留時間：1.12分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 6.49 (s, 1H),

3.98 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=6.1$ Hz, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.69 (s, 2H)。

2'-甲基-6',7'-雙(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]



步驟 1：

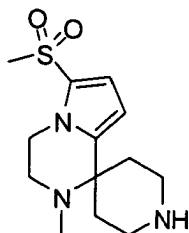
在室溫下將七水合硫酸亞鐵(803 μ L, 1.00 M, 0.803 mmol)添加至2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.00 g, 2.68 mmol)與DMSO(15 mL)之混合物中。接著向容器中裝入 CF_3I (氣體)，隨後逐滴添加 H_2O_2 (304 μ L, 30% w/v, 2.68 mmol)。在室溫下使混合物攪拌隔夜，隨後將其分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層且用乙酸乙酯(3次)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到2-甲基-6,7-雙(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯。ESI-MS m/z 計算值441.2，實驗值442.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.36分鐘(3分鐘操作)。

步驟 2：

將2-甲基-6,7-雙(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(來自步驟1)溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)中且添加HCl(1.7 mL, 4 M, 6.8 mmol)。使混合物攪拌30分鐘，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且依序用飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮，得到2-甲基-6,7-雙(三氟甲

基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶](22 mg, 2%, 經2步)。
ESI-MS m/z 計算值341.1, 實驗值342.3 ($M+1$)+; 滯留時間: 1.29分鐘。

2'-甲基-6'-(甲基磺醯基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]



步驟1:

在0°C下向含2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苯甲酯(3.00 g, 8.84 mmol)之CH₂Cl₂(30 mL)中逐份添加NBS(1.57 g, 8.84 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物2小時。再添加NBS(157 mg)且在0°C下攪拌反應混合物15分鐘(再重複6次直至起始物質耗盡)。用0.5 M Na₂S₂O₃(30 mL)稀釋反應混合物且移除水相。用鹽水(30 mL)洗滌有機相。經硫酸鈉乾燥有機層, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析, 使用0-30%乙酸乙酯之CH₂Cl₂溶液梯度來純化粗產物, 得到呈乳膏固體狀之6-溴-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苯甲酯(2.34 g, 63%)。ESI-MS m/z 計算值417.1, 實驗值418.1 ($M+1$)+; 滯留時間: 1.49分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43-7.26 (m, 5H), 6.09 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.68 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.22-2.99 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 2H)。

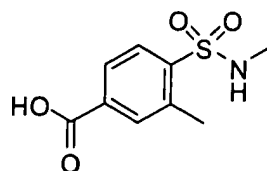
步驟2：

在90°C下在壓力容器中加熱甲烷亞磺酸鈉(293 mg, 2.87 mmol)、6-溴-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苯甲酯(1.00 g, 2.39 mmol)、CuI(296 mg, 1.55 mmol)及DMSO(5 mL)之混合物20小時。冷卻混合物且分配於乙醚(10 mL)與水(10 mL)之間。分離有機層且用乙醚(3×5 mL)萃取水層。用鹽水(2×10 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析，使用0-50%乙酸乙酯之CH₂Cl₂溶液梯度來純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苯甲酯(520 mg, 52%)。ESI-MS m/z計算值417.2，實驗值418.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.27分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 5H), 6.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.28-4.15 (m, 2H), 4.09-3.89 (m, 2H), 3.40-3.16 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 2H)。

步驟3：

在氮氣氛圍下向2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苯甲酯(520 mg, 1.25 mmol)於EtOH(13 mL)中之溶液中添加10%鈹-碳(66 mg, 0.062 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物16小時。經由矽藻土塞過濾混合物且在減壓下蒸發溶劑，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶](342 mg, 97%)。ESI-MS m/z計算值283.1，實驗值284.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.30分鐘(3分鐘操作)。

3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸

**步驟1：**

在冰浴中將4-胺基-3-甲基-苯甲酸(4.00 g, 26.5 mmol)於濃HCl(15 mL)中之溶液冷卻至0°C，隨後逐滴添加亞硝酸鈉(1.97 g, 910 μL, 28.6 mmol)於水(5 mL)中之溶液，同時保持溫度低於5°C。將SO₂鼓泡通過乙酸(60 mL)及CuCl₂(889 mg, 6.62 mmol)之溶液20分鐘，隨後添加冷的重氮鎢溶液。攪拌反應混合物1小時，隨後將其傾倒於冰上。藉由過濾收集固體且用水洗滌。進一步乾燥固體，得到4-氯磺醯基-3-甲基-苯甲酸(2.30 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

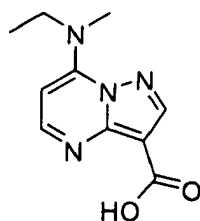
步驟2：

在室溫下攪拌4-氯磺醯基-3-甲基-苯甲酸(0.99 g, 4.2 mmol)、甲胺(2.0 mL, 33% w/v, 21 mmol)及三乙胺(1.8 mL, 13 mmol)45分鐘。蒸發反應混合物且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與1 N HCl之間。分離有機物且依序用另一份1 N HCl及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層並蒸發，得到3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸(841 mg, 87%)。ESI-MS *m/z*計算值229.0，實驗值230.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.64分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

4-(N-乙基胺磺醯基)-3-甲基苯甲酸，4-(N-環丙基胺磺醯基)-3-甲基苯甲酸、4-(N-異丙基胺磺醯基)-3-甲基苯甲酸及4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-甲基苯甲酸。

7-(乙基(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



步驟1：

向經攪拌之7-羥基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.95 g, 4.6 mmol)於POCl₃(8.0 mL, 86 mmol)中的懸浮液中添加二甲基苯胺(0.8 μL, 0.006 mmol)且在80℃下加熱混合物2小時。將混合物緩慢傾倒於冰上，且用1 N NaOH將pH值小心地調整至約7，接著用固體Na₂CO₃調整至pH 10。接著用二氯甲烷(3次)萃取混合物。合併有機物，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾。用己烷濕磨固體，得到呈棕褐色固體狀之7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(260 mg, 25%)。ESI-MS m/z計算值225.0，實驗值226.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.87分鐘(3分鐘操作)。

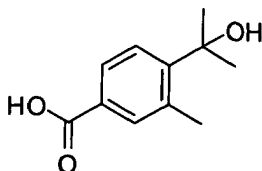
步驟2：

向7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(68 mg, 0.30 mmol)於CH₃CN(1 mL)中之溶液中添加N-甲基乙胺(18 mg, 0.30 mmol)且在周圍溫度下攪拌混合物16小時。蒸發混合物且藉由管柱層析(0-10% MeOH之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到固體。將該固體溶解於EtOH(0.5 mL)及水(0.1 mL)中，隨後添加NaOH(12 mg, 0.30 mmol)。在50℃下攪拌混合物4小時。用濃HCl將混合物之pH值調整至4並移除溶劑。將殘餘物與MeOH(3次)共蒸發，得到7-(乙基(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。ESI-MS m/z計算值220.1，實驗值221.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.29分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

7-(乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸、7-(異丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸、7-(乙基(甲基)氨基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸、5-甲基-7-(吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸、及7-(乙基氨基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸

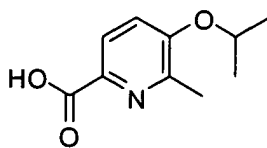


將4-溴-3-甲基-苯甲酸(3.96 g, 18.4 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)中且將溶液冷卻至-78℃。經20分鐘逐滴添加正丁基鋰之己烷溶液(16.2 mL, 2.5 M, 41 mmol)。在-78℃下使反應混合物攪拌30分鐘，接著以逐滴方式添加丙酮(1.35 mL, 18.4 mmol)。在-78℃下使反應混合物攪拌30分鐘，接著使其升溫至室溫。接著用100 mL 1 M氫氧化鈉水溶液稀釋反應混合物。丟棄有機層，接著用4 M鹽酸水溶液使水層呈酸性。接著用乙酸乙酯萃取水層3次。經硫酸鈉乾燥合併之萃取物，接著蒸發至乾。進一步在矽膠上使用0-10%甲醇之二氯甲烷溶液梯度純化粗物質，得到4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸(1.51 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 7.68 (dd, J=3.9, 2.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

使用上述程序合成以下化合物：

4-(1-羟基環戊基)-3-甲基苯甲酸、4-(1-羟基環戊基)苯甲酸、4-(1-羟基環己基)-3-甲基苯甲酸、4-(1-羟基環己基)苯甲酸、3-氟-4-(1-羟基環己基)苯甲酸及4-(1-羟基環己基)-3-甲氧基苯甲酸。

5-異丙氧基-6-甲基吡啶甲酸



步驟1：

使2-甲基-3-吡啶酚(8.3 g, 76.1 mmol)懸浮於乙腈(125 mL)中。經1小時將NBS(27.7 g, 155.6 mmol, 2.05當量)於乙腈(275 mL)中之溶液逐滴添加至該懸浮液中。在回流下加熱混合物1.5小時。濃縮混合物且藉由管柱層析(DCM)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-酚(15.8 g, 78%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.41 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

步驟2：

將4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-酚(15.8 g, 59.4 mmol)溶解於THF(200 mL)中。將溶液冷卻至-78°C且逐滴添加n-BuLi(50 mL, 125 mmol, 2.5 M己烷溶液)，保持溫度低於-78°C。在該溫度下使混合物攪拌2小時。用水(50 mL)淬滅混合物且用2 N HCl中和。用二氯甲烷(2次)萃取水性混合物。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機層並濃縮，得到呈黃色油狀物之6-溴-2-甲基吡啶-3-酚(10.5 g, 95%)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.29 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)。

步驟3：

將6-溴-2-甲基吡啶-3-酚(10.5 g, 55.9 mmol)溶解於DMF(100 mL)中。將K₂CO₃(19.3 g, 139.6 mmol)及2-溴丙烷(13.1 mL, 139.6 mmol)添加至溶液中且在100°C下加熱混合物隔夜。將混合物傾倒於水與EtOAc之混合物(200 mL)中。分離各層且用EtOAc(2次)萃取水層。乾

燥(Na_2SO_4)合併之有機層並濃縮。藉由管柱層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化粗油狀物，得到呈黃色油狀物之6-溴-3-異丙氧基-2-甲基吡啶(10.9 g, 85%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.42 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H)。

步驟4：

在貝高福反應器(Berghoff reactor)中將6-溴-3-異丙氧基-2-甲基吡啶(2.00 g, 8.70 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.18 g, 0.26 mmol)及 Et_3N (1.8 ml, 13.04 mmol)添加至 MeOH (5.2 mL)及乙腈(20 mL)中。向該反應器中裝入10巴 CO(g) 且在 60°C 下加熱隔夜。濃縮混合物且將殘餘物分配於 DCM 與水之間。分離各層且用鹽水洗滌有機層並乾燥(Na_2SO_4)。濃縮混合物且藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之5-異丙氧基-6-甲基吡啶甲酸甲酯(1.3 g, 71%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.40 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)。

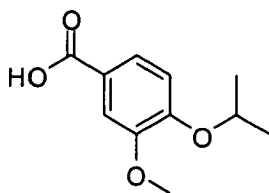
步驟5：

將5-異丙氧基-6-甲基吡啶甲酸酯(1.3 g, 6.22 mmol)溶解於 THF/水 2:1(9 mL)中。添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.26 g, 6.22 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物傾倒於水與 EtOAc 之混合物中且分離各層。用2 N HCl 使水層酸化至pH 4且用 EtOAc (2次)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機物並濃縮，得到呈米色固體狀之5-異丙氧基-6-甲基吡啶甲酸(860 mg, 74%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.31 (d, 6H), 4.73 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.74 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

使用上述程序合成以下化合物：

5-甲氧基-6-甲基吡啶甲酸。

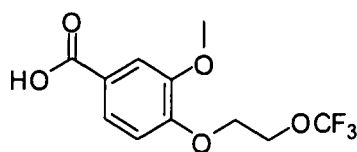
4-異丙氧基-3-甲氧基苯甲酸



步驟1：

在 -78°C 下在 N_2 氣球下，將第三丁基鋰 (2.14 mL, 1.6 M, 3.43 mmol) 逐滴添加至 4-溴-1-異丙氧基-2-甲氧基-苯 (400 mg, 1.63 mmol) 於 THF (6.0 mL) 中之溶液中。在 -78°C 下使混合物攪拌 1 小時，隨後將其逐滴添加至含有含 CO_2 (1.80 g, 40.8 mmol) (固體，乾冰) 之 THF (2.0 mL) 的燒瓶中。當混合物升溫至室溫時，使其攪拌 30 分鐘 (注意： CO_2 氣體析出)。添加水 (20 mL) 且在減壓下移除揮發性物質。用 1 N HCl 使所得水層酸化至 pH \sim 1-2 且用乙酸乙酯 (3 \times 15 mL) 萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之 4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (純度 \geq 94%, 310 mg, 85%)。ESI-MS m/z 計算值 210.1，實驗值 210.9 $(\text{M}+1)^+$ ；滯留時間：1.23 分鐘。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J=12.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸



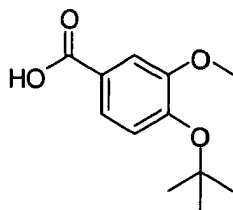
步驟1：

在N₂下向含氫化鈉(200 mg, 5.0 mmol)之DMF(6 mL)中添加4-羥基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(920 mg, 5.0 mmol)且攪拌混合物10分鐘。接著逐滴添加三氟甲烷磺酸2-(三氟甲氧基)乙酯(1.2 g, 4.6 mmol)且在室溫下攪拌溶液2小時，接著在50℃下攪拌2小時。將混合物濃縮成固體，且將殘餘物溶解於50 mL CH₂Cl₂中，隨後用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥並藉由管柱層析(0-25% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯。ESI-MS *m/z*計算值294.1，實驗值295.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.63分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

將3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯(步驟1中獲得)溶解於THF(5 mL)中且添加LiOH(550 mg, 23 mmol)於水(5 mL)中之懸浮液。用力攪拌混合物且在60℃下加熱6小時，隨後將其濃縮至一半體積。添加水(5 mL)且用乙醚(1×10 mL)萃取混合物。用4 N HCl使水層酸化至pH 2。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取所得混合物且洗滌(1×10 mL H₂O、1×10 mL鹽水)合併之有機物，經MgSO₄乾燥並蒸發，得到呈白色固體狀之3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸(1.0 g, 82%)。ESI-MS *m/z*計算值280.1，實驗值281.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.34分鐘(3分鐘操作)。

4-第三丁氧基-3-甲氧基苯甲酸



步驟1：

將4-羥基-3-甲氧基-苯甲醛(500 mg, 3.29 mmol)、Boc₂O(1.74 g, 7.97 mmol)及Sc(OTf)₃(0.080 g, 0.16 mmol)組合於二氯甲烷(5 mL)中。在室溫下使反應混合物攪拌24小時。添加水(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)且分離兩相。用二氯甲烷(3×5 mL)萃取水層且用10%氫氧化鉀水溶液攪拌合併之有機物直至所有殘餘起始物質在有機相中均觀察不到(TLC, 40%乙酸乙酯之己烷溶液)。分離兩相, 接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌二氯甲烷層兩次, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發至乾, 得到呈黃色油狀物之4-第三丁氧基-3-甲氧基苯甲醛(130 mg, 19%)。R_f=0.66(SiO₂, 40%乙酸乙酯之己烷溶液); ESI-MS *m/z*計算值208.1, 實驗值209.2 (M+1)⁺。滯留時間: 0.96分鐘(6分鐘操作)。

步驟2:

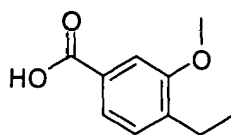
使4-第三丁氧基-3-甲氧基苯甲醛(130 mg, 0.62 mmol)懸浮於二噁烷(520 μL)與氫氧化鉀(6.5 mL, 0.20 M, 1.3 mmol)之混合物中。添加KMnO₄(150 mg, 0.93 mmol)且用力攪拌反應物16小時。過濾反應混合物, 接著濃縮至3 mL。添加鹽酸(1 M, 4 mL), 過濾(在靜置15分鐘後)所得沈澱物且用1 M HCl及少量水洗滌, 得到呈白色固體狀之4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸(68 mg, 49%)。R_f=0.23(SiO₂, 40%乙酸乙酯之己烷溶液); ESI-MS *m/z*計算值224.1, 實驗值225.2 (M+1)⁺。滯留時間: 1.66分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 7.66-7.41 (m, 2H), 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

使用上述程序合成以下化合物:

由4-羥基-3-甲基苯甲醛合成4-第三丁氧基-3-甲基苯甲酸、由2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛合成2-氟-4,5-二甲氧基苯甲酸、由4-羥基-2-甲氧基苯甲醛合成4-第三丁氧基-2-甲氧基苯甲酸、由2-氟-4-羥基苯甲醛合成4-第三丁氧基-2-氟苯甲酸及由4-羥基苯甲醛合成4-第三丁氧基苯

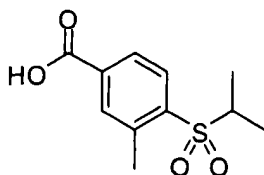
甲酸。

4-乙基-3-甲氧基苯甲酸



在二噁烷(25 mL)中攪拌4-溴-3-甲氧基-苯甲酸(2.49 g, 10.9 mmol)與Pd(dppf)Cl₂(158 mg, 0.216 mmol)之混合物且添加Et₂Zn(22 mL, 1 M己烷溶液, 22 mmol)。在70℃下加熱反應混合物1小時。將混合物冷卻至室溫且用MeOH(1.1 mL)淬滅。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋溶液且用1 N HCl(10 mL)洗滌。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，得到4-乙基-3-甲氧基苯甲酸。ESI-MS *m/z*計算值180.1，實驗值179.1 (M-1)⁻；滯留時間：1.77分鐘(3分鐘操作)。

4-(異丙基磺醯基)-3-甲基苯甲酸



步驟1：

在-78℃下將丁基鋰(16 mL, 1.6 M, 26 mmol)逐滴添加至4-溴-3-甲基-苯甲酸(2.5 g, 12 mmol)與THF(63 mL)之混合物中。在-78℃下使混合物攪拌30分鐘，隨後逐滴添加2-異丙基二硫基丙烷(1.7 g, 12 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在-78℃下使混合物攪拌30分鐘，接著在室溫下攪拌30分鐘。接著用100 mL 1 M氫氧化鈉水溶液稀釋反應混合物。丟棄有機層且用4 M鹽酸水溶液使水層呈酸性。接著用乙酸乙

酯萃取水層3次。經硫酸鈉乾燥合併之萃取物，接著蒸發至乾。藉由管柱層析使用0-5% MeOH之二氯甲烷溶液梯度來純化粗物質，得到4-(異丙基硫基)-3-甲基苯甲酸(870 mg, 18%)。MS m/z 計算值210.3，實驗值211.2 (M+1)⁺。滯留時間：2.32分鐘(3分鐘操作)。

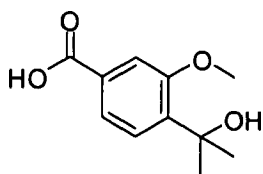
步驟2：

在25°C下將3-氯苯過氧甲酸(930 mg, 4.2 mmol)添加至4-(異丙基硫基)-3-甲基苯甲酸(250 mg, 1.2 mmol)與二氯甲烷(5.0 mL)之混合物中。在25°C下使混合物攪拌2小時，隨後在真空中濃縮。將白色固體物質溶解於二氯甲烷中且進行管柱層析(0-2% MeOH/二氯甲烷)，得到呈白色固體狀之4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸(90 mg, 31%)。ESI-MS m/z 計算值242.3，實驗值243.2 (M+1)⁺。滯留時間：1.57分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.50 (s, 1H), 8.50-7.66 (m, 3H), 3.50 -3.47 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.19 (d, $J=1.16$ Hz, 6H)。

使用上述程序合成以下化合物：

4-(異丙基磺醯基)-2-甲基苯甲酸及4-(乙基磺醯基)-3-甲基苯甲酸，

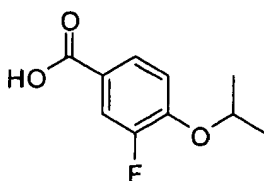
4-(2-羥基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸



將4-溴-3-甲氧基-苯甲酸(2.00 g, 8.67 mmol)溶解於THF(50 mL)中且將溶液冷卻至-78°C。經15分鐘逐滴添加n-BuLi之己烷溶液(7.6 mL, 2.5 M, 19 mmol)。在-78°C下使反應混合物攪拌30分鐘，接著以逐滴方式添加丙酮(640 μ L, 8.9 mmol)。在-78°C下使反應混合物攪拌

30分鐘，接著使其升溫至室溫。接著用100 mL 1 M氫氧化鈉水溶液稀釋反應混合物。丟棄有機層且用4 M鹽酸水溶液使水層呈酸性。接著用乙酸乙酯萃取水層3次。經硫酸鈉乾燥合併之萃取物，接著蒸發至乾。藉由管柱層析使用0-5%甲醇之二氯甲烷溶液梯度來純化粗物質，得到4-(2-羥基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸(618 mg, 34%)。ESI-MS m/z 計算值210.1，實驗值209.1 ($M-1$)⁻；滯留時間：0.68分鐘(3分鐘操作)。

3-氟-4-異丙氧基苯甲酸



步驟1：

向含3-氟-4-羥基-苯甲酸甲酯(2.00 g, 11.8 mmol)之DMF(12.5 mL)中依序添加K₂CO₃(6.50 g, 47.0 mmol)、2-碘丙烷(2.35 mL, 23.5 mmol)。在60℃下加熱混合物1.5小時。使用EtOAc過濾混合物且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中且用水及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到3-氟-4-異丙氧基苯甲酸甲酯。ESI-MS m/z 計算值212.1，實驗值213.3 ($M+1$)⁺。滯留時間：1.70分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

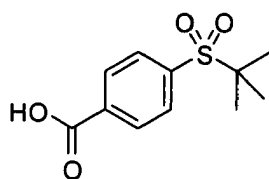
組合3-氟-4-異丙氧基苯甲酸甲酯(來自步驟1)、1,4-二噁烷(31 mL)及NaOH(31 mL, 1.0 M, 31 mmol)且在80℃下加熱混合物20分鐘。在減壓下蒸發溶劑。將粗混合物溶解於水中且用EtOAc(3次)洗滌。丟棄合併之有機物。酸化水層且用EtOAc(3次)萃取。經硫酸鈉乾

燥有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸(1.25 g，72%)。ESI-MS m/z 計算值198.1，實驗值199.3 ($M+1$)⁺。滯留時間：1.34分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

2-氟-4-異丙氧基苯甲酸及4-異丙氧基-3-甲基苯甲酸、3-氰基-4-異丙氧基苯甲酸及4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸。

4-(第三丁基磺基)苯甲酸



步驟1：

將4-氟苯甲酸乙酯(1.5 g，8.9 mmol)及第三丁基磺基鈉(2.00 g，17.8 mmol)組合於DMF(10 mL)中。在80℃下加熱反應混合物2小時。形成大量沈澱物且再添加15 mL DMF，在80℃下再攪拌反應混合物20小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。丟棄有機層，且用4 M鹽酸使水層呈酸性。用乙酸乙酯萃取水層兩次。經硫酸鈉乾燥合併之萃取物，過濾並蒸發至乾，得到呈無色油狀物之4-(第三丁基磺基)苯甲酸。ESI-MS m/z 計算值210.3，實驗值211.1 ($M+1$)⁺。滯留時間：1.74分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

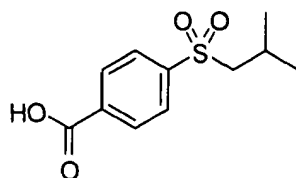
將4-(第三丁基磺基)苯甲酸(來自步驟1)溶解於AcOH(10 mL)中且將過氧化氫(5.0 mL，30% w/w，52 mmol)添加至反應混合物中。在80℃下加熱所得混合物2小時。接著使反應混合物冷卻至室溫，且用50 mL水及100 mL乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。經

硫酸鈉乾燥合併之乙酸乙酯萃取物，過濾並蒸發至乾，得到白色固體。接著將該白色固體將溶解於二氯甲烷中且蒸發至乾。接著在真空下乾燥固體16小時，得到呈白色固體狀之4-第三丁基磺醯基苯甲酸 (2.2 g, 92%)。ESI-MS m/z 計算值242.1，實驗值243.1 $(M+1)^+$ 。滯留時間：1.15分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.25 (s, 9H)。

使用上述程序合成以下化合物：

4-(乙基磺醯基)苯甲酸。

4-(異丁基磺醯基)苯甲酸



步驟1：

在室溫下將 K_2CO_3 (1.23 g, 8.92 mmol)添加至4-硫基苯甲酸甲酯 (1.00 g, 5.95 mmol)、1-溴-2-甲基-丙烷 (970 μL , 8.92 mmol)及DMF (10 mL)之混合物中。在室溫下使混合物攪拌4小時，隨後濾出固體。用乙酸乙酯洗滌該等固體，接著丟棄。將合併之濾液分配於乙酸乙酯 (100 mL)與水 (100 mL)之間。分離各層且用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈透明油狀物之4-(異丁基硫基)苯甲酸甲酯 (82%)。ESI-MS m/z 計算值224.1，實驗值225.2 $(M+1)^+$ 。滯留時間：1.59分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

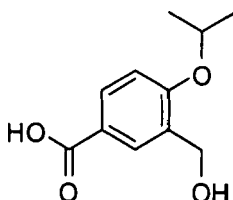
在室溫下將 m -CPBA (3.59 g, 15.6 mmol)添加至4-(異丁基硫基)苯甲酸甲酯 (1.00 g, 4.46 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中。使混合物

攪拌2小時，隨後在真空中濃縮。對殘餘物進行管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)，得到4-(異丁基磺醯基)苯甲酸甲酯。ESI-MS m/z 計算值256.1，實驗值257.2 (M+1)+；滯留時間：1.96分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.25 (dp, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

步驟3：

在80°C下加熱4-異丁基磺醯基苯甲酸甲酯(1.00 g, 3.90 mmol)、NaOH(10 mL, 1.0 M, 10 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)之混合物1.5小時。使混合物冷卻至室溫，隨後在真空中濃縮。將固體殘餘物溶解於水中且用乙酸乙酯洗滌，將其丟棄。用1 N HCl酸化水層且用乙酸乙酯(2次)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。對殘餘物進行管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)，得到4-(異丁基磺醯基)苯甲酸(98%)。ESI-MS m/z 計算值242.1，實驗值243.2 (M+1)+；滯留時間：1.73分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.27 (dt, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸



步驟1：

向3-甲磺基-4-羥基-苯甲酸甲酯(10.0 g, 55.5 mmol)、碳酸鉀(30.7 g, 222 mmol)及DMF(63 mL)中添加2-碘丙烷(11.1 mL, 111

mmol)。在60℃下加熱混合物18小時。使用乙酸乙酯(200 mL)過濾混合物且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且用水(3×75 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×75 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色黏性液體狀之3-甲醯基-4-異丙氧基-苯甲酸甲酯(98%)。ESI-MS m/z 計算值222.2，實驗值223.3 (M+1)+；滯留時間：1.51分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.98-4.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

步驟2：

將3-甲醯基-4-異丙氧基-苯甲酸甲酯(180 mg, 0.81 mmol)溶解於四氫呋喃(4.8 mL)中且添加LiBH₄(35 mg, 1.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘，隨後用甲醇(3 mL)淬滅。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)中和反應物，接著用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用飽和氯化鈉水溶液(1×10 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈黏性液體狀之3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸甲酯。ESI-MS m/z 計算值224.3，實驗值225.3 (M+1)+；滯留時間：1.26分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.86-4.68 (m, 1H), 4.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

步驟3：

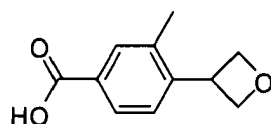
向3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸甲酯(180 mg, 0.80 mmol)及1,4-二噁烷(1.895 mL)中添加氫氧化鈉(2.1 mL, 1.0 M, 2.1 mmol)且在80℃下加熱混合物50分鐘。在減壓下蒸發溶劑。將粗混合物溶解於水(10 mL)中且用乙酸乙酯(3×10 mL)洗滌，將其丟棄。用鹽酸酸化水

層。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸(89%)。ESI-MS m/z 計算值210.2，實驗值211.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.01分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

4-乙氧基-3-(羥基甲基)苯甲酸、4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯甲酸、4-異丙氧基-3-甲氧基-5-甲基苯甲酸、5-異丁氧基吡啶甲酸、5-(異戊氧基)吡啶甲酸、5-異丙氧基-4-甲基吡啶甲酸。

3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲酸



步驟1：

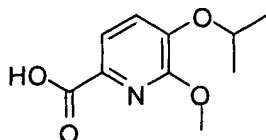
在N₂下在壓力小瓶中將(4-氰基-2-甲基-苯基)腈酸(1.75 g，10.87 mmol)、二碘鎳(102 mg，0.326 mmol)、(1S,2S)-2-胺基環己-1-醇鹽酸鹽(50 mg，0.33 mmol)及NaHMDS(2.01 g，11.0 mmol)組合於異丙醇(10 mL)中。添加3-碘氧雜環丁烷(1.00 g，5.44 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液。將該小瓶浸沒於預加熱之90℃油浴中且攪拌2小時，接著冷卻，用乙醇(20 mL)稀釋，經由矽藻土過濾，濃縮，接著吸收於矽藻土上並藉由矽膠管柱層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲腈(616 mg，3.556 mmol，65.42%)。ESI-MS m/z 計算值173.1，實驗值174.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.09分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

向含3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲腈(500 mg，2.89 mmol)之乙

醇(7.5 mL)中添加NaOH(3.0 mL, 5 M, 15 mmol)且將混合物浸沒於85 °C油浴中。加熱混合物且攪拌1小時，濃縮，接著用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。添加6 N HCl(約3 mL)以將pH值調整至6。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層，接著用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，經MgSO₄乾燥並濃縮，得到白色固體，用乙醚濕磨，得到3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲酸(500 mg, 14%)與醯胺之混合物(2:3，根據NMR)。ESI-MS m/z計算值192.2，實驗值193.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.87分鐘(3分鐘操作)。

5-異丙氧基-6-甲氧基吡啶甲酸



步驟1：

向2-氯-6-碘-吡啶-3-酚(5.00 g, 19.57 mmol)於DMF中之溶液中依序添加細粉狀碳酸鉀(5.409 g, 39.14 mmol)、2-溴丙烷(4.814 g, 3.675 mL, 39.14 mmol)。在70 °C下使反應混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解/懸浮於EtOAc(75 mL)中且用水(1×75 mL)洗滌。進一步用EtOAc(1×75 mL)萃取水層。合併兩個有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得黃色油狀物，藉由矽膠管柱層析(0-30% EtOAc/己烷梯度)純化，得到呈透明無色稀油狀物之2-氯-6-碘-3-異丙氧基-吡啶(5.68 g, 97%)。ESI-MS m/z計算值296.9，實驗值298.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.74分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53 (dt, J=12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J=6.1 Hz, 6H)。

步驟2：

將 2-氯-6-碘-3-異丙氧基-吡啶 (2.00 g, 6.722 mmol) 溶解於 DMF (15 mL) 中。添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (592 mg, 5.04 mmol)，且用氮氣鼓泡混合物，隨後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (600 mg, 0.519 mmol)。密封反應系統且在 100°C 下在微波照射下加熱 30 分鐘。用 EtOAc (75 mL) 稀釋反應混合物且依序用飽和碳酸氫鈉水溶液 (75 mL)、鹽水 (75 mL) 洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮，獲得透明油狀物，藉由矽膠管柱層析 (0-30% EtOAc/己烷梯度) 純化，得到呈透明無色油狀物之 6-氯-5-異丙氧基-吡啶-2-甲腈 (1.17 g, 88%)，其在靜置後結晶。ESI-MS m/z 計算值 196.0，實驗值 197.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.46 分鐘 (3 分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J=12.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)。

步驟 3：

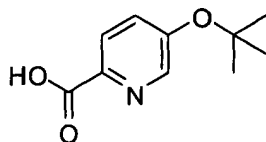
將 6-氯-5-異丙氧基-吡啶-2-甲腈 (1.10 g, 5.59 mmol) 溶解於甲醇 (11 mL) 中。向溶液中添加 HCl (11 mL, 4 M, 44.00 mmol) 之 1,4-二噁烷溶液。在 70°C 下使反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘固體懸浮於 EtOAc (75 mL) 中且用飽和碳酸氫鈉水溶液 (1×75 mL) 洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (0-50% EtOAc/己烷) 純化，得到呈透明無色油狀物之 6-氯-5-異丙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯 (894 mg, 69%)，其在靜置後結晶。ESI-MS m/z 計算值 229.1，實驗值 230.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.23 分鐘 (3 分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J=12.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)。

步驟 4：

將 6-氯-5-異丙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯 (330 mg, 1.44 mmol) 溶解於二噁烷 (12 mL) 中，且添加甲醇鈉 (5.75 mL, 0.5 M, 2.87 mmol) 之甲

醇溶液。在140℃下在微波照射下加熱反應物1.5小時。添加水(52 μL , 2.9 mmol), 且在100℃下藉由微波輻射加熱反應混合物30分鐘。用1 N HCl溶液(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈米色固體狀之5-異丙氧基-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(300 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值211.1, 實驗值211.9 ($M+1$)+; 滯留時間: 0.97分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.4$ Hz, 7H)。

5-第三丁氧基吡啶甲酸



步驟1:

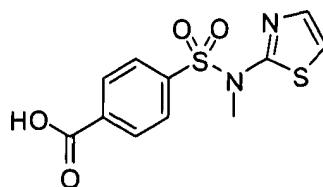
向含NaOtBu(1.57 g, 16.4 mmol)之HMPA(6 mL)中添加DMF(6 mL)(以有助於攪拌)。添加5-氟吡啶-2-甲腈(1.00 g, 8.19 mmol)且攪拌深色混合物隔夜。用水(100 mL)稀釋混合物, 用DCM(3×50 mL)萃取且用水(50 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)洗滌有機物, 經 MgSO_4 乾燥, 蒸發並藉由管柱層析(0-50% EtOAc/己烷)純化, 得到呈黃色固體狀之5-第三丁氧基吡啶-2-甲腈(0.90 g, 62%)。ESI-MS m/z 計算值211.1, 實驗值211.9 ($M+1$)+; 滯留時間: 0.97分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dd, $J=2.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 10H)。

步驟2:

向含5-第三丁氧基吡啶-2-甲腈(751 mg, 4.26 mmol)之乙醇(10 mL)中添加NaOH(4.262 mL, 5 M, 21.31 mmol)且將混合物浸沒於85

℃加熱浴中。加熱混合物且攪拌1小時，濃縮，接著用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。添加10 mL鹽水及約3 mL 6 N HCl(以調整至pH 6)。分離有機層，經MgSO₄乾燥並濃縮，得到呈黃色固體狀之5-第三丁氧基吡啶-2-甲酸(820 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值195.1，實驗值196.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.62分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.29 (d, J=32.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.39 (s, 11H)。

4-(N-甲基-N-(噻唑-2-基)胺磺醯基)苯甲酸



步驟1：

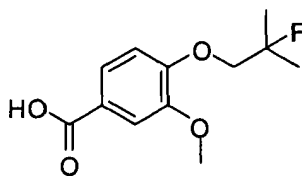
向4-氯磺醯基苯甲酸甲酯(4 g, 17.05 mmol)中添加N-甲基噻唑-2-胺(1.95 g, 17.05 mmol)、1,2-二氯乙烷(20 mL)及三乙胺(2.38 mL, 17.05 mmol)且在100℃下在壓力容器中在加熱塊上加熱反應物20.5小時。在減壓下蒸發溶劑。將粗化合物溶解於二氯甲烷中並過濾。藉由矽膠層析使用0-30%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液梯度來純化濾液，得到4-[甲基(噻唑-2-基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(4.22 g, 79.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值312.0，實驗值313.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.52分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

向4-[甲基(噻唑-2-基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(4.22 g, 13.5 mmol)及

1,4-二噁烷(32 mL)中添加NaOH水溶液(62 mL, 2.5 M, 155 mmol)且在50℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(135 mL), 隨後用HCl(37%)使其酸化至pH 1。分離有機層及水層。用乙酸乙酯(1×50 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥有機層, 過濾且在減壓下蒸發溶劑, 得到呈白色固體狀之4-[甲基(噻唑-2-基)胺磺醯基]苯甲酸(3.63 g, 87%)。ESI-MS m/z 計算值298.0, 實驗值299.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.31分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.56 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H)。

4-(2-氟-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸



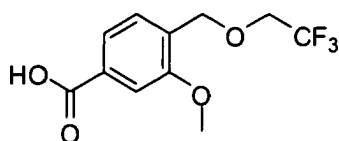
步驟1：

在0℃下向4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(509 mg, 2.00 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中逐滴添加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-硫基)乙胺(406 μ L, 2.20 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時, 隨後移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物傾倒於水中且用EtOAc(3次)萃取。合併有機物, 用水、鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)並蒸發至乾。藉由管柱層析(0-20% EtOAc之己烷溶液)純化殘餘物, 得到4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(450 mg, 70%)。ESI-MS m/z 計算值256.1, 實驗值257.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.57分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

向4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(450 mg, 1.76 mmol)於MeOH(3.6 mL)及水(900 μ L)中之溶液中添加NaOH(210 mg, 5.27 mmol)且在40 $^{\circ}$ C下攪拌混合物1小時。蒸發MeOH且用1 N HCl將溶液之pH值調整至3。過濾沈澱物，用水洗滌並乾燥，得到4-(2-氟-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸。ESI-MS m/z 計算值242.2，實驗值243.7 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：1.25分鐘(3分鐘操作)。

3-甲氧基-4-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯甲酸

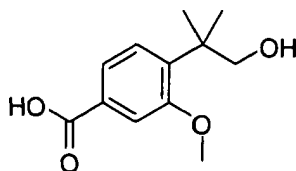


在0 $^{\circ}$ C下向2,2,2-三氟乙醇溶液(874 μ L, 12.0 mmol)中添加NaH(60%, 520 mg, 13.0 mmol)且在此溫度下攪拌混合物10分鐘，接著在室溫下攪拌10分鐘。將混合物冷卻至0 $^{\circ}$ C，隨後添加4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.59 g, 10.0 mmol)。移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物3小時。將混合物傾倒於水中且用EtOAc(3次)萃取。合併有機物，用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾。將壓碎之NaOH添加至殘餘物中，隨後添加水(4 mL)及MeOH(20 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。蒸發MeOH，將殘餘物溶解於1 N NaOH(30 mL)中且用濃HCl將pH值調整至pH 2。過濾沈澱物，依序用水(2次)、己烷(2次)洗滌且乾燥，得到3-甲氧基-4-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯甲酸。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 5H)。

使用上述程序合成以下化合物：

3-甲氧基-4-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)苯甲酸甲酯。

4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸

**步驟1：**

組合4-溴-3-甲氧基-苯甲酸(1.50 g, 6.49 mmol)、 K_2CO_3 (2.69 g, 19.5 mmol)及DMF(10 mL)且使混合物攪拌10分鐘。逐滴添加溴甲基苯(849 mL, 7.14 mmol)且在室溫下使混合物攪拌1小時。用鹽水淬滅反應混合物且用EtOAc(3次)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮。使用矽膠層析(5%-70% EtOAc之己烷溶液)純化殘餘物，得到4-溴-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯(91%)。ESI-MS m/z 計算值320.0，實驗值321.0/323.0 ($M+1$)⁺。滯留時間：3.24分鐘(4分鐘操作)。

步驟2：

向經氮氣淨化之燒瓶中添加Pd(tBu_3P)₂(26 mg, 0.050 mmol)、ZnF₂(52 mg, 0.50 mmol)及DMF(4 mL)。使反應混合物攪拌10分鐘，隨後依序添加4-溴-3-甲氧基-苯甲酸苯甲酯(323 mg, 1.01 mmol)、三甲基(2-甲基丙-1-烯氧基)矽烷(277 μ L, 1.51 mmol)。在80°C下攪拌反應物隔夜。用鹽水淬滅粗混合物且用EtOAc萃取3次。經硫酸鈉乾燥有機層且蒸發溶劑，得到3-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基丙-2-基)苯甲酸苯甲酯。ESI-MS m/z 計算值312.4，實驗值313.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：3.27分鐘(4分鐘操作)。

步驟3：

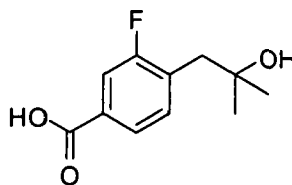
接著依序用MeOH(2 mL)、NaBH₄(190 mg, 5.03 mmol)處理3-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基丙-2-基)苯甲酸苯甲酯(粗物質，來自步驟2)。攪拌反應混合物1小時，隨後用鹽水淬滅且用EtOAc萃取。合併有

機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯。

步驟4：

向粗4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯(來自步驟3)中依序添加THF(2 mL)、NaOH水溶液(1.7 mL, 3.0 M, 5.0 mmol)。攪拌反應混合物3小時。使反應混合物酸化至pH 3且用EtOAc萃取3次。經硫酸鈉乾燥有機層且蒸發溶劑，得到4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸。ESI-MS m/z 計算值 224.1，實驗值 224.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.46分鐘(4分鐘操作)。

3-氟-4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲酸



步驟1：

在室溫下在氮氣氛圍下將重氮甲基-三甲基-矽烷(11.6 mL, 2.0 M, 23.2 mmol)逐滴添加至2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酸(4.50 g, 19.3 mmol)於甲苯(7.7 mL)及MeOH(7.7 mL)中之溶液中。添加重氮甲烷完成後，保持持久黃色。接著用數滴乙酸淬滅反應物且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析使用0-10% EtOAc之己烷溶液來純化殘餘物，得到2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酸甲酯(4.32 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.22 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (d, J=1.0 Hz, 2H)。

步驟2：

在氮氣氛圍下在冰水浴中冷卻含2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酸甲酯(4.00

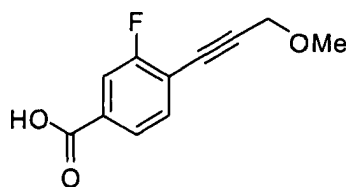
g, 16.2 mmol)之THF(56 mL), 接著經30分鐘逐滴添加溴-甲基-鎂(16.2 mL, 3 M, 48.6 mmol)。在冰水浴冷卻下持續攪拌反應混合物2小時。接著用飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。經Na₂SO₄乾燥合併之有機物, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析使用0-15% EtOAc之己烷溶液來純化殘餘物, 得到呈透明無色油狀物之1-(4-溴-2-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(3.0 g, 75%)。ESI-MS m/z計算值246.0, 實驗值231.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.53分鐘(3分鐘操作)。LC/MS觀察到之m/z未顯示親本質量, 而是顯示-17片段。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.78 (d, J=1.4 Hz, 2H), 1.24 (d, J=0.8 Hz, 6H)。

步驟3:

用MeOH(20.0 mL, 495 mmol)處理含1-(4-溴-2-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(2.35 g, 9.51 mmol)、二乙醯氧基鉍(214 mg, 0.951 mmol、3-二苯基磷烷基丙基-二苯基-磷烷(404 mg, 0.951 mmol)及Et₃N(4.24 mL, 30.4 mmol)之DMF(26 mL)。用CO(266 mg, 9.51 mmol)將容器填充至50 psi, 接著排氣。此操作重複兩次。將反應物填充至50 psi且在80°C下加熱15小時。使反應混合物冷卻, 排氣並分配於EtOAc/鹽水之間。分離各層且用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物兩次, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮成橙色油狀物。藉由矽膠急驟管柱層析使用0-30% EtOAc之己烷溶液來純化殘餘物, 得到3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸甲酯(1.83 g, 85%)。ESI-MS m/z計算值226.1, 實驗值227.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.29分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=10.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (d, J=1.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H)。

步驟4：

將3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸甲酯(1.59 g, 7.03 mmol)溶解於THF(40 mL)、水(200 mL)及MeOH(21 mL)中，隨後添加LiOH(1.01 g, 42.2 mmol)。在55°C下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於水中，在冰水浴中冷卻且用1 M HCl處理至pH 3。藉由真空過濾收集所得沈澱物，用水洗滌並在高度真空下乾燥，得到呈白色固體狀之3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸(999 mg, 67%)。ESI-MS m/z 計算值212.1，實驗值211.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.98分鐘(3分鐘操作，使用負電離模式掃描)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=10.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸**步驟1：**

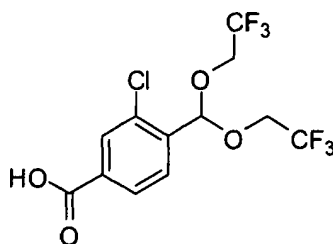
在氬氣下向燒瓶中之4-溴-3-氟-苯甲酸甲酯(2.50 g, 10.7 mmol)、碘化銅(I)(204 mg, 1.07 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(753 mg, 1.07 mmol)中添加DMF(脫氣30分鐘)且將反應物冷卻至0°C。依序添加Et₃N(1.95 mL, 14.0 mmol)、3-甲氧基丙-1-炔(997 μ L, 11.8 mmol)且在60°C下使混合物攪拌70分鐘。冷卻混合物，用乙酸乙酯稀釋並過濾。依序用1 M HCl、10% NH₄OH及鹽水溶液洗滌濾液。分離有機層，乾燥且經矽膠使用乙酸乙酯-己烷純化，得到3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸

甲酯。ESI-MS m/z 計算值222.2，實驗值223.2 (M+1)+；滯留時間：1.53分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (ddd, $J=11.2$, 8.8, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, $J=7.9$, 7.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

步驟2：

在室溫下向含3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(1.40 g, 6.30 mmol)之15 ml 2:1 THF:MeOH中添加NaOH(1.89 mL, 4 M, 7.56 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後移除揮發性溶劑。用乙醚萃取剩餘部分。用1 M HCl酸化水層且用乙醚(3次)萃取。乾燥合併之乙醚萃取物並濃縮，得到呈白色固體狀之3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸。ESI-MS m/z 計算值208.2，實驗值209.2 (M+1)+；滯留時間：1.22分鐘(3分鐘操作)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=9.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

4-(雙(2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-3-氯苯甲酸



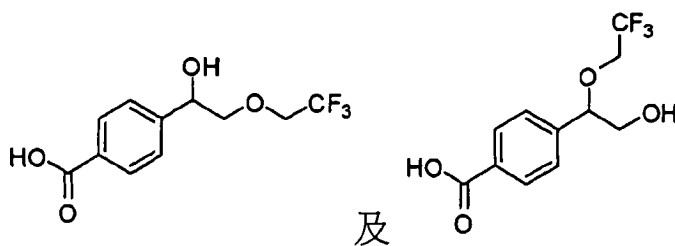
在回流下向3-氯-4-甲基-苯甲酸甲酯(2.00 g, 10.8 mmol)及NBS(2.05 g, 11.5 mmol)於 CCl_4 (9 mL)中之溶液中添加AIBN(178 mg, 1.08 mmol)。在回流下加熱混合物16小時，隨後再添加AIBN(178 mg, 1.08 mmol)。在回流下加熱混合物72小時，隨後將其冷卻。將混合物濃縮至乾，將殘餘物分配於 Et_2O 與水之間，分離各層，且用

Et₂O(2次)萃取水層。合併有機物，用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾。藉由管柱層析(0-30% EtOAc之己烷溶液)純化殘餘物，得到3-氯-4-(二溴甲基)苯甲酸甲酯。ESI-MS *m/z*計算值342.5，實驗值342.9 (M+1)⁺；滯留時間：1.96分鐘(3分鐘操作)。

步驟2：

向2,2,2-三氟乙醇(109 mL, 1.50 mmol)於DMF(2.63 mL)中之溶液中添加NaH(64 mg, 1.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後添加3-氯-4-(二溴甲基)苯甲酸甲酯(342 mg, 1.00 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後將其傾倒於水中且用EtOAc(3次)萃取。合併有機物，用水、鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並蒸發至乾。將物質溶解於MeOH中，添加NaOH粉末(160 mg, 4.00 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。蒸發混合物且用1 N HCl處理(直至溶液呈強酸性)。用水洗滌沈澱之產物並乾燥，得到4-(雙(2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-3-氯苯甲酸。ESI-MS *m/z*計算值394.4，實驗值394.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.74分鐘(3分鐘操作)。

4-(1-羥基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苯甲酸及4-(2-羥基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苯甲酸



步驟1：

向4-乙醯基苯甲酸甲酯(8.91 g, 50.0 mmol)於AcOH(80 mL)中之溶液中逐滴添加Br₂(2.71 mL, 52.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小

時。將混合物冷卻至0℃且過濾固體。用1:1 MeOH水溶液洗滌沈澱物且乾燥，得到呈棕褐色固體狀之4-(2-溴乙醯基)苯甲酸甲酯(10.6 g，82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.12 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

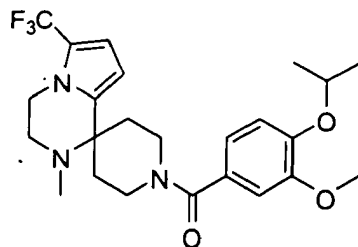
步驟2：

在0℃下向經攪拌之4-(2-溴乙醯基)苯甲酸甲酯(0.59 g，2.3 mmol)於MeOH(6 mL)中的溶液中逐份添加NaBH₄(92 mg，2.4 mmol)。移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物1小時。添加K₂CO₃(317 mg，2.30 mmol)且在室溫下攪拌混合物72小時。將混合物傾倒於水中且用Et₂O(3次)萃取。合併有機物，用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾，得到呈白色固體狀之4-(環氧乙烷-2-基)苯甲酸甲酯(370 mg，90%)。ESI-MS m/z計算值178.2，實驗值179.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.14分鐘(3分鐘操作)。

步驟3：

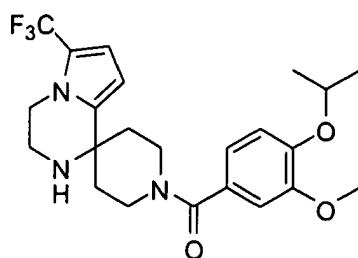
向2,2,2-三氟乙醇(0.50 mL，6.9 mmol)中添加NaH(10 mg，0.24 mmol)。攪拌混合物5分鐘，隨後添加4-(環氧乙烷-2-基)苯甲酸甲酯(36 mg，0.20 mmol)並在70℃下加熱2小時。依序添加壓碎之NaOH(40 mg，1.0 mmol)、水(0.1 mL)且在40℃下攪拌混合物3小時。蒸發混合物且將殘餘物分配於1 N HCl與EtOAc之間。分離各層且用EtOAc(2次)萃取水層。合併有機物並蒸發至乾，得到呈油狀物之4-[1-羥基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]苯甲酸及4-(2-羥基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苯甲酸(30 mg，57%)。ESI-MS m/z計算值264.1，實驗值265.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.07分鐘(3分鐘操作)。

(4-異丙氧基-3-甲氧基苯基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮



在室溫下使2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]二鹽酸鹽(69 mg, 0.20 mmol)、4-異丙氧基-3-甲氧基苯甲酸(42 mg, 0.20 mmol)、HATU(76 mg, 0.20 mmol)、Et₃N(112 μL, 0.80 mmol)及DMF(2 mL)之混合物攪拌3小時。過濾混合物且藉由逆相製備型HPLC(10-99% ACN/水)純化。濃縮所需溶離份, 得到呈非晶形白色固體狀之(4-異丙氧基-3-甲氧基苯基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮。ESI-MS *m/z*計算值465.2, 實驗值466.3 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 1.23分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.34 (t, *J*=5.4 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.38 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。

(4-異丙氧基-3-甲氧基苯基)(6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮



在周圍溫度下向經攪拌之6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并

[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]二鹽酸鹽(475 mg, 1.43 mmol)、4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸(361 mg, 1.72 mmol)及1-羥基苯并三唑(232 mg, 1.72 mmol)於CH₂Cl₂(5.5 mL)中的溶液中依序添加3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺(266 mg, 1.72 mmol)、4-甲基嗎啉(786 µL, 7.15 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。將混合物傾倒於水中且用EtOAc(3次)萃取。合併有機物，用0.1 N HCl、1 N NaOH、水、鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並蒸發至乾。藉由管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮(623 mg, 96%)。ESI-MS m/z計算值451.2，實驗值452.3 (M+1)+；滯留時間：1.30分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 6H)。

使用上述程序製備以下化合物：

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[(5aR,9aR)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-吡啶]-1'-基]-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(5aR,9aR)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-吡啶]	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
[(5aS,9aS)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-吡啶]-1'-基]-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(5aS,9aS)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-吡啶]	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-(2-甲氧基乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(2-苯甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	2-苯甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-乙基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-(三氟甲氧基)苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
(4-乙基-3-甲氧基-苯基)-[2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]-[2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	2-(三氟甲氧基)苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-(2-甲氧基乙基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
[2-乙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-[4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基]甲酮	2-乙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(3-甲基-4-甲基磺醯基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	3-甲基-4-甲基磺醯基-苯甲酸
N-甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-甲腈	2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-甲腈	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-第三丁基磺醯基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
N-環丙基-4-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
N-環丙基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
N,2-二甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-乙氧基-4-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-異丙氧基苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基苯甲酸
8-喹啉基-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	喹啉-8-甲酸
(3-丁氧基-4-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲酸
(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-甲氧基苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-甲氧基苯甲酸
4-喹啉基-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	喹啉-4-甲酸
(3,4-二甲氧基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3,4-二甲氧基苯甲酸
(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-乙氧基-4-甲氧基-苯甲酸
(3-甲氧基-4-丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(3-甲氧基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基苯甲酸
(4-異丙氧基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(8-喹啉基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	喹啉-8-甲酸
(3-丁氧基-4-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(間甲苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[2-(1-哌啶基)-4-吡啶基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-(1-哌啶基)吡啶-4-甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(3-氯苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	3-氯苯甲酸
(2-甲氧基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	2-甲氧基苯甲酸
[4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
(4-甲氧基苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-甲氧基苯甲酸
(4-氟-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-氟-3-甲基-苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-(4-喹啉基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	喹啉-4-甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
(3-甲氧基-4-丙氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
N-乙基-2-甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(乙基胺磺醯基)-3-甲基-苯甲酸
N-環丙基-2-甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-3-甲基-苯甲酸
N-異丙基-2-甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(異丙基胺磺醯基)-3-甲基-苯甲酸
N,N,2-三甲基-4-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(二甲基胺磺醯基)-3-甲基-苯甲酸
N,2-二甲基-4-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
(2-苯氧基苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-苯氧基苯甲酸
(4-苯氧基苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-苯氧基苯甲酸
(2-苯基苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-苯基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-苯氧基苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-苯氧基苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-氯苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-氯苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-(4-苯氧基苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-苯氧基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-(4-苯基苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-苯基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-(2-苯基苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	2-苯基苯甲酸
[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]-(對甲苯基)甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-甲基苯甲酸
N,N,2-三甲基-4-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	4-(二甲基胺磺醯基)-3-甲基-苯甲酸
(2'-(環丙基甲基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[吡啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)(4-異丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	2'-(環丙基甲基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[吡啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(2-氟-4-異丙氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
(2-氟-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(3-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	3,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(2-氟-4-異丙氧基-苯基)-[3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

59

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(3-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
N-環丙基-4-[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
[7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[7-[乙基(甲基)胺基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-[乙基(甲基)胺基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]甲酮	4,4-二甲基-6-(三氟甲基)螺[2,3-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
[3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
(5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[7-[乙基(甲基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-[乙基(甲基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
(5-甲基-7-吡咯啶-1-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	5-甲基-7-吡咯啶-1-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[7-(乙基胺基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-(乙基胺基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[3'-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	3'-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[7-(乙基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-(乙基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[7-(異丙基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	7-(異丙基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[5-環丙基-7-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	5-環丙基-7-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
[2-環丙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基]甲酮	2-環丙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[2-環丙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-異丙氧基-3-甲基-苯基]甲酮	2-環丙基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[2,3'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	2,3'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	N-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲醯胺	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙基磺醯基-2-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基磺醯基-2-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
N,2-二甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
N-環丙基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-第三丁基磺醯基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙基磺醯基-2-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙基磺醯基-2-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
1-[1'-(4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
4-[6-(2,2-二甲基丙醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]-N,2-二甲基-苯磺醯胺	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
N-環丙基-4-[6-(2,2-二甲基丙醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-第三丁基磺醯基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
4-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-N-環丙基-苯磺醯胺	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
N,2-二甲基-4-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲基-4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
[4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
[3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸
N-甲基-4-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(甲基胺磺醯基)苯甲酸
[3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-環丙基磺醯基苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-環丙基磺醯基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-第三丁基磺醯基苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
[3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸
[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基環戊基)苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環戊基)-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
N-環丙基-4-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-6-氰基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	6-氰基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
6-氰基-1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	6-氰基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
6-氰基-1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	6-氰基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-甲酸乙酯	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
4-(6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-N-環丙基-苯磺醯胺	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(5aR,9aR)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異戊氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(5aR,9aR)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-哌啶]	4-異戊氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(5aS,9aS)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異戊氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(5aS,9aS)-螺[5a,6,7,8,9,9a-六氫-5H-吡咯并[1,2-a]喹啶-4,4'-哌啶]	4-異戊氧基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(3S)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	(3S)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[(3R)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	(3R)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[(3S)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(3S)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(3R)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(3R)-2,3-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(3R)-3-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1R,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	[(1R,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1R,2'S)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	[(1R,2'S)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1R,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	[(1R,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,3'S)-2,3'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1S,3'S)-2,3'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1S,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
N-環丙基-4-[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羥基]苯磺醯胺	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
[(1R,2'S)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1R,2'S)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,2'R)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	(1S,2'R)-2,2'-二甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基)甲酮	(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	(1S,3'R)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
[(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	(1R,3'S)-3'-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2-[1'-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
2-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2-[1'-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
2-[1'-[4-(環丙基胺磺醯基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-側氧基-乙酸乙酯	2-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2-側氧基-乙酸乙酯	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
[8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	8-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1'-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-8-甲腈	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-丙氧基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丙氧基苯甲酸
4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]-N,N-二丙基-苯磺醯胺	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(二丙基胺磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(4-丁基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-苯基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-丙基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丙基苯甲酸

25

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-苯氧基 苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2- a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯氧基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異戊氧基苯甲 醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并 [1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異戊氧基苯甲酸
1-[1'-(4-丁氧基苯甲醯基)-2-甲基- 螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'- 哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁氧基苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基苯甲醯基)-2-甲基 -螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-(苯氧基 甲基)苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并 [1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(苯氧基甲基)苯 甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-(1-哌啶 基)苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并 [1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-哌啶基)苯甲 酸
1-[1'-(4-第三丁氧基苯甲醯基)-2-甲 基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁氧基苯甲 酸
1-[1'-(4-苯甲基氧基苯甲醯基)-2-甲 基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯甲基氧基苯甲 酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)- 2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4- 二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-異丙氧基- 苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-戊基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-戊基苯甲酸
1-[1'-(3,4-二乙氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3,4-二乙氧基苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-異丙氧基-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-異丙氧基-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-乙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-乙基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-乙氧基-3-氟-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-乙氧基-3-氟-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-乙基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基苯甲酸
1-[1'-(4-苯甲基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯甲基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-丙氧基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-丙氧基苯甲酸
4-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-N,N-二丙基-苯磺醯胺	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(二丙基胺磺醯基)-苯甲酸
(4-丁基苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-丁基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-苯基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-苯基苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-丙基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-丙基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-苯氧基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-苯氧基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異戊氧基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異戊氧基苯甲酸
(4-丁氧基苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-丁氧基苯甲酸
(4-第三丁基苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-第三丁基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(苯氧基甲基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(苯氧基甲基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(1-哌啶基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-哌啶基)苯甲酸
(4-苯甲基氧基苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-苯甲基氧基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-戊基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-戊基苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-環己基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-環己基苯甲酸
(4-第三丁基-3-甲氧基-苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-甲氧基-3-丙氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-甲氧基-3-丙氧基-苯甲酸
(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(3-甲氧基-4-丙氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸
(3-丁氧基-4-甲氧基-苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(3-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
4-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-N-乙基-苯磺醯胺	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(乙基胺磺醯基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(二氟甲基磺醯基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(二氟甲基磺醯基)-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(8-喹啉基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	喹啉-8-甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(1-羥基環戊基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環戊基)-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-乙基-3-甲氧基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-苯甲基苯基)-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-苯甲基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(3,4-二乙氧基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3,4-二乙氧基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-丙氧基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丙氧基苯甲酸
4-(6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-N,N-二丙基-苯磺醯胺	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(二丙基胺磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(4-丁基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁基苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-苯基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯基苯甲酸

56

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[2-甲基-1'-(4-丙基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丙基苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-苯氧基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯氧基苯甲酸
1-[1'-(4-異戊氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異戊氧基苯甲酸
1-[1'-(4-丁氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁氧基苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基苯甲酸
1-[2-甲基-1'-[4-(苯氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(苯氧基甲基)苯甲酸
1-[2-甲基-1'-[4-(1-哌啶基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-哌啶基)苯甲酸
1-[1'-(4-苯甲基氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯甲基氧基苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-戊基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-戊基苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環己基苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯甲酸
1-[1'-(4-乙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-乙基苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
4-(6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-羰基)-N-乙基-苯磺醯胺	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-(乙基胺磺醯基)苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基苯甲酸
1-[1'-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-(二氟甲基磺醯基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-(二氟甲基磺醯基)-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(喹啉-8-羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	喹啉-8-甲酸
1-[1'-(4-(1-羥基環戊基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基環戊基)-苯甲酸
1-[1'-(3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-乙基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-苯甲基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-苯甲基苯甲酸
1-[1'-(3,4-二乙氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3,4-二乙氧基苯甲酸
1-[1'-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
1-[1'-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
2-異丙氧基-5-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯甲腈	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟基-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	4-(三氟甲氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]-(4-異丙氧基苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]	4-異丙氧基苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]-(4-丙氧基苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]	4-丙氧基苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]	4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-基]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基-2-甲基-丙基)苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基環丁基)苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環丁基)-苯甲酸
(3-氟-4-異丙氧基-苯基)-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(3-甲氧基-4-丙氧基-苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-丙氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1S)-1-甲基丙氧基]苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸
(4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-第三丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-異丁氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(3-羥基丙氧基)-3-甲基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]-[4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
N-環丙基-4-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
4-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-羰基]-N-甲基-苯磺醯胺	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-(甲基胺磺醯基)-苯甲酸
[4-(二氟甲基磺醯基)苯基]-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-(二氟甲基磺醯基)-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]-(4-異丙基磺醯基苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-異丙基磺醯基苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]-(4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	4-異丙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]-1'-基]-(6-異丙氧基-3-吡啶基)甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-吡啶]	6-異丙氧基吡啶-3-甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯甲酸
1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-(1-哌啶基)苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(1-哌啶基)苯甲酸
1-[1'-(4-環丙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環丙基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丁基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丁基苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(3-甲基-4-苯基-苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲基-4-苯基-苯甲酸
1-[1'-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2-二甲基丙氧基)苯甲酸
5-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]-2-異丙氧基-苯甲腈	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氰基-4-異丙氧基-苯甲酸
(4-乙基-3-甲氧基-苯基)-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-環丙基苯基)-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-環丙基苯甲酸
1-[1'-[4-(環丙基甲氧基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基甲氧基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-苯基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙基-3-甲基磺醯基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙基-3-甲基磺醯基-苯甲酸

22

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環己基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-(1-羥基環戊基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基環戊基)-3-甲基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(環丙基甲氧基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(環丙基甲氧基)-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2,2-二甲基丙氧基)苯甲酸
5-(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-2-異丙氧基-苯甲腈	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氰基-4-異丙氧基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(3-甲基-4-苯基-苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲基-4-苯基-苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(三氟甲氧基)苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-環丙基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-環丙基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丁基苯基)甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丁基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-[4-(環丙基甲氧基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基甲氧基)-苯甲酸
1-[1'-[4-甲氧基-3-苯基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-苯基-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸
1-[1'-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2-二甲基丙氧基)苯甲酸
5-(6-乙醯基-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基)-2-異丙氧基-苯甲腈	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氰基-4-異丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[2-甲基-1'-(3-甲基-4-苯基-苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲基-4-苯基-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-(4-(三氟甲氧基)苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(三氟甲氧基)苯甲酸
1-[1'-(4-環丙基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環丙基苯甲酸
1-[1'-(4-異丁基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丁基苯甲酸
(6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1'-基]-[4-[(4-甲基-1-哌啶基)磺醯基]苯基]甲酮	6-氯-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1'-基]-[4-[(4-甲基-1-哌啶基)磺醯基]苯基]甲酮	4-[(4-甲基-1-哌啶基)磺醯基]苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[4-[(4-甲基-1-哌啶基)磺醯基]苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-[(4-甲基-1-哌啶基)磺醯基]苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丁氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丁氧基苯甲酸
(4-環己基苯基)-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙醇	4-環己基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-環己基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異戊氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異戊氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異戊氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異戊氧基-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羥基環丁基)苯基]-[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羥基環丁基)-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基環丁基)-3-甲基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環丁基)-3-甲基-苯甲酸
[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基環丁基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環丁基)-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-6,7-雙(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基-6,7-雙(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
1-[2-甲基-1'-[4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-(2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-環己基苯基)-(2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-環己基苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-(2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	2-甲基-6-甲基磺醯基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(2-氟-4-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	2-氟-4-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-乙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-乙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-環己基苯甲酸
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環己基苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(2-氟-4-甲氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	2-氟-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-7-基)乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲酸
1-[1'-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲醯基]-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(環丙基甲氧基)-3-氟-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(7,8-二氟-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	7,8-二氟-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(7,8-二氟-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異戊氧基苯基)甲酮	7,8-二氟-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-異戊氧基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-環己基苯甲醯基)-2,4,4-三甲基-螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4,4-三甲基螺[3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環己基苯甲酸
1-[1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(2-氟-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	2-氟-4-甲氧基-苯甲酸
2,2-二甲基-1-[2-甲基-1'-(3-甲基-4-甲基磺醯基-苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-甲基-4-甲基磺醯基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-異丙基磺醯基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丙基磺醯基苯甲酸
1-[1'-(4-異戊氧基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異戊氧基苯甲酸
1-[1'-(4-乙基磺醯基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-乙基磺醯基-3-甲基-苯甲酸
2,2-二甲基-1-[2-甲基-1'-[4-(三氟甲基磺醯基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-(三氟甲基磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸
1-[1'-(4-異丁基磺醯基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-異丁基磺醯基苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[1'-[4-(1,1-二甲基丙基)苯甲醯基]-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(1,1-二甲基丙基)苯甲酸
1-[1'-[4-(1,1-二甲基丙基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1,1-二甲基丙基)苯甲酸
1-[1'-[4-(1,1-二乙基丙基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1,1-二乙基丙基)苯甲酸
1-[1'-[4-(1,1-二甲基丙基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(1,1-二甲基丙基)苯甲酸
1-[1'-[3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
1-[1'-[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
1-[3,3-二甲基-1'-(4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
1-[3,3-二甲基-1'-(4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
1-[1'-(4-[雙(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-3-氯-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	4-[雙(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-3-氯-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-羥基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮	2,2-二甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-羥基-4-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-羥基-4-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3,5-二甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-羥基-3,5-二甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(2-氟-5-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	2-氟-5-羥基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(4-四氫吡喃-4-基氧基苯甲醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-四氫吡喃-4-基氧基苯甲酸
1-[1'-(4-氯-3-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-氯-3-羥基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-羥基-2-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-羥基-2-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-氟-3-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-氟-3-羥基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-氟-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-氟-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-氯-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-氯-3-甲基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羥基環丁基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(1-羥基環丁基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	3-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-乙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-乙氧基-3-甲基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]	4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(5-苯基吡啶-2-羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-苯基吡啶-2-甲酸
1-[3,3-二甲基-1'-(5-苯基吡啶-2-羰基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-苯基吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-苯基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-苯基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-苯基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-甲氧基-4-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-羥基-4-苯基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-羥基-4-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-羥基-4-苯基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-羥基-4-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-苯基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氟-4-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-氟-4-苯基-苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氟-4-苯基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3R)-1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3R)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
1-[(3R)-1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3R)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3R)-1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3R)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[(3R)-1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3R)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	3-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-[4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	4-乙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-4-甲基-吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	5-異丙氧基-4-甲基-吡啶-2-甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)甲酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
(3-氯-4-甲氧基-苯基)-[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)甲酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
(4-環己基苯基)-[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)甲酮	4-環己基苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)甲酮	4-異丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[(3S)-1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-異丙氧基-4-甲基-2-吡啶基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]	5-異丙氧基-4-甲基-吡啶-2-甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(2-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(3-氟-4-異丙氧基-苯基)甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(3-氯-4-羥基-苯基)-[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸
(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
[6-(環丙烷羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-羥基-3-甲基-苯基)甲酮	環丙基-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
1-[1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸
1-[1'-(3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基-丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)丙-1-酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2-甲基-1-[2-甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]丙-1-酮	2-甲基-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)丙-1-酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-苯基-甲酮	(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-苯基-甲酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-苯基-甲酮	(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-苯基-甲酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-苯基-甲酮	(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-苯基-甲酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
[1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-苯基-甲酮	(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)-苯基-甲酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(6-異丙氧基-5-甲基-吡啶-3-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	6-異丙氧基-5-甲基-吡啶-3-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-羥基-3-異丙基-苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	4-羥基-3-異丙基-苯甲酸
1-[1'-(5-乙基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	5-乙基吡啶-2-甲酸
1-[(3S)-1'-(3-氯-4-羥基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-羥基-3-甲基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-[3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基]-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	3-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
1-[(3S)-1'-(4-第三丁基磺醯基苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
1-[(3S)-1'-[2-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2-(二氟甲氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(3-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	3-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(2-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三 氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二 氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6- 基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2- 三氟-乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧 基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(3-氟-2-甲氧 基-苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二 氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6- 基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2- 三氟-乙酮	3-氟-2-甲氧基-苯 甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(5-甲氧基-6- 甲基-吡啶-2-羰基)-2,3-二甲基-螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌 啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2- 三氟-乙酮	5-甲氧基-6-甲基- 吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-甲氧基-6-甲基- 吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡 咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙 酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	5-甲氧基-6-甲基- 吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-羥基-6-甲基-吡 啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯 并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	5-羥基-6-甲基-吡 啶-2-甲酸
1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2- 羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并 [1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡 咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌 啶)-6-基)乙酮	5-異丙氧基-6-甲基 -吡啶-2-甲酸
1-[1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)- 2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡 咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌 啶)-6-基)乙酮	2-氟-4-異丙氧基- 苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丁氧基吡啶- 2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并 [1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶]-1,4'-哌啶)-6-基)乙酮	5-異丁氧基吡啶-2- 甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-異戊氧基吡啶-2-甲酸
[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-[1-羥基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-[1-羥基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[4-[2-羥基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-[2-羥基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙基磺醯基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異丙基磺醯基苯甲酸
1-[3,3-二甲基-1'-[4-(三氟甲基磺醯基)苯甲醯基]螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(三氟甲基磺醯基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
N-環丙基-4-[3,3-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(4-第三丁基磺醯基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-異丙基磺醯基苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-異丙基磺醯基苯甲酸
1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(三氟甲基磺醯基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-(三氟甲基磺醯基)-苯甲酸
N-環丙基-4-[(3S)-2,3-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
1-[1'-(5-環己基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-環己基吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-[5-(2-氟苯基)吡啶-2-羰基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲醯基]-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯甲酸
(5-甲氧基-6-甲基-2-吡啶基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
(3-氯-4-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
(4-羥基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-羥基-3-甲基-苯甲酸
N-環丙基-4-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯磺醯胺	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-(環丙基胺磺醯基)-苯甲酸
(3-氯-4-羥基-苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-氯-4-羥基-苯甲酸
[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-(三氟甲基磺醯基)-苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
[3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯基]-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	3-(羥基甲基)-4-異丙氧基-苯甲酸
(2-氟-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
(4-第三丁基磺醯基苯基)-[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(1-甲基環丙基)-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)甲酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
1-[1'-(4-環丙基磺醯基苯甲醯基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-環丙基磺醯基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[(3S)-1'-(4-環丙基磺醯基苯甲醯基)-2,3-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-[(3S)-2,3-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	4-環丙基磺醯基-苯甲酸
1-[1'-(4-環丙基磺醯基苯甲醯基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(3,3-二甲基螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-環丙基磺醯基-苯甲酸
[4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]三氟甲烷磺酸鹽	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(三氟甲基-磺醯基氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異戊氧基苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異戊氧基苯甲酸



化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[2,4-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-異戊氧基吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
1-[1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異戊氧基苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異戊氧基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲基-苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-異丙氧基-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[4-甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
1-[1'-(3-氯-4-異丙氧基-苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-氯-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	5-異戊氧基吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸



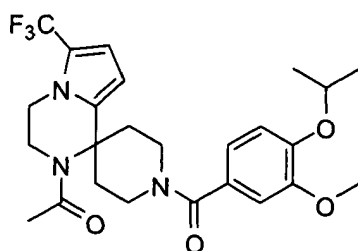
化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)乙酮	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)乙酮	5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲醯基)-4-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)乙酮	4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲氧基-吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)乙酮	5-異丙氧基-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸
[8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-1'-基)-(5-異丙氧基-6-甲氧基-2-吡啶基)甲酮	8-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]	5-異丙氧基-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基)-2,2,2-三氟-乙酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-[2-(三 氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基)-4-甲 基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(4-甲基螺 [3,4-二氫-2H-吡咯并 [1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6- 基)乙酮	3-甲氧基-4-[2-(三 氟甲氧基)乙氧基] 苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[1'-(3-甲氧基-4-[2-(三 氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基)-2-甲 基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺 [3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡 啶-1,4'-哌啶]-6-基)乙酮	3-甲氧基-4-[2-(三 氟甲氧基)乙氧基] 苯甲酸
[4-[2,4-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯 基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]三氟甲烷 磺酸鹽	1-(2,4-二甲基螺[3,4-二氫 吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'- 哌啶]-6-基)-2,2,2-三氟- 乙酮	4-(三氟甲基-磺醯 基氧基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-甲氧基-3- 甲基-苯甲醯基)-3-甲基-螺[3,4-二 氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌 啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲 基螺[3,4-二氫-2H-吡咯 并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]- 6-基]乙酮	4-甲氧基-3-甲基- 苯甲酸
1-[(3S)-1'-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯 基)-3-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并 [1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2- 三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲 基螺[3,4-二氫-2H-吡咯 并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]- 6-基]乙酮	3-氯-4-甲氧基-苯 甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(4-甲氧基-3- (三氟甲基)苯甲醯基)-3-甲基-螺 [3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶- 1,4'-哌啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲 基螺[3,4-二氫-2H-吡咯 并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]- 6-基]乙酮	4-甲氧基-3-(三氟 甲基)苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(3-氟-4-異丙 氧基-苯甲醯基)-3-甲基-螺[3,4-二 氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌 啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲 基螺[3,4-二氫-2H-吡咯 并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]- 6-基]乙酮	3-氟-4-異丙氧基- 苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
1-[(3S)-1'-(4-第三丁基磺醯基苯甲醯基)-3-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	4-第三丁基磺醯基苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(2-氟-4-異丙氧基-苯甲醯基)-3-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-吡啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	2-氟-4-異丙氧基-苯甲酸
2,2,2-三氟-1-[(3S)-1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-3-甲基-螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	2,2,2-三氟-1-[(3S)-3-甲基螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6-基]乙酮	5-異戊氧基吡啶-2-甲酸
N-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1'-羰基]-N-噁唑-2-基-苯磺醯胺	2,2,2-三氟-1-(2-甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶]-1,4'-吡啶)-6-基]乙酮	4-[甲基(噁唑-2-基)胺磺醯基]苯甲酸
1-(1-(4-溴-3-甲基苯甲醯基)-2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[吡啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)-2,2,2-三氟乙酮	2,2,2-三氟-1-(2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[吡啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮	4-溴-3-甲基苯甲酸

化合物名稱	胺名稱	酸名稱
(2-氯吡啶-3-基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮	2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]	2-氯菸鹼酸

1-(1-(4-異丙氧基-3-甲氧基苯甲醯基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-基)乙酮



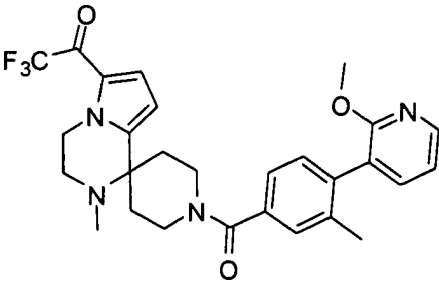
在室溫下將乙醯氯(158 μL , 2.22 mmol)逐滴添加至(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮(100 mg, 0.222 mmol)與吡啶(1 mL)之混合物中。在室溫下使混合物攪拌16小時，隨後將其分配於乙酸乙酯與1 N HCl之間。分離各層且依序用1 N HCl、水、鹽水洗滌有機層。經硫酸鈉乾燥有機層並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF中且藉由製備型HPLC(含甲酸銨改質劑之10-99% ACN/水)純化，得到呈白色固體狀之1-[1'-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醯基)-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-2-基]乙酮(60 mg, 53%)。ESI-MS m/z 計算值493.2，實驗值494.7 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.70分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.88 (m, s, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.70-3.52 (m, $J=31.5$ Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92-1.75 (m,



2H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 6H)。

使用上述程序合成以下化合物：1-(4-異丙氧基-3-甲氧基苯甲醯基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-甲酸甲酯及1-(4-異丙氧基-3-甲氧基苯甲醯基)-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-2'-甲酸乙酯。

2,2,2-三氟-1-[1'-[4-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮



向含有Pd(dppf)Cl₂(5.5 mg, 0.075 mmol)之微管中依序添加含2-甲氧基吡啶-3-基酮酸(0.10 mmol)之NMP(0.2 mL)、1-(1-(4-溴-3-甲基苯甲醯基)-2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)-2,2,2-三氟乙酮(0.75 mmol)於DMF(0.3 mL)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 4 mmol)中之溶液。在80℃下震盪反應混合物16小時。過濾，隨後使用製備型HPLC(1-99% ACN水溶液(HCl改質劑))純化，得到2,2,2-三氟-1-[1'-[4-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮。ESI-MS m/z計算值526.2，實驗值527.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.38分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、

1-[1'-[4-(1-乙基咪唑-4-基)-3-甲基-苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫

吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-(2-甲基-4-吡啶基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-(1-甲基吡啶-4-基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

2,2,2-三氟-1-[1'-[4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

1-[1'-[4-(3-氯苯基)-3-甲基-苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

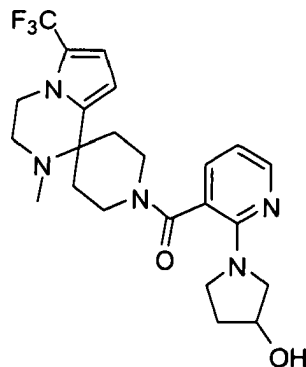
N-[5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]-2-吡啶基]乙酰胺、

1-[1'-[4-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-甲基-苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-[3-甲基-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、及

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-1'-(3-甲基-4-嘧啶-5-基-苯甲酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮。

(2-(3-羟基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氢-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮

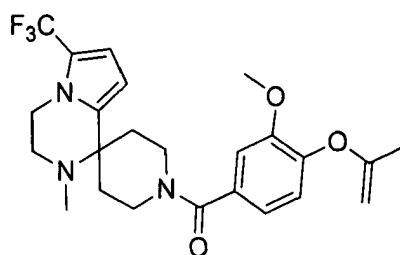


在80℃下攪拌(2-氯-3-吡啶基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮(0.1 mol)與吡咯啉-3-酚(0.3 mmol)於DMF(0.5 mL)中之混合物16小時。再添加吡咯啉-3-酚(0.5 mmol)且在150℃下攪拌混合物16小時。過濾混合物且進行製備型HPLC(10-90% ACN水溶液)，得到(2-(3-羥基吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮。ESI-MS m/z 計算值463.5，實驗值464.3 (M+1)+；滯留時間：0.75分鐘(3分鐘操作)。

使用上述程序合成以下化合物：

(2-(3-氟吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮及(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)(2'-甲基-6'-(三氟甲基)-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-1-基)甲酮。

2,2,2-三氟-1-(1-(3-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基氧基)苯甲醯基)-2'-甲基-3',4'-二氫-2'H-螺[哌啶-4,1'-吡咯并[1,2-a]吡啶]-6'-基)乙酮



步驟1：

在室溫下將4-甲基嗎啉(1.59 mL, 14.4 mmol)添加至2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]二鹽酸鹽(1.00 g, 2.89 mmol)、4-羥基-3-甲氧基-苯甲酸(486 mg, 2.89 mmol)、EDCI(831 mg, 4.33 mmol)、HOBT(585 mg, 4.33 mmol)及DMF(10 mL)之混合物中。在60°C下加熱混合物隔夜，隨後將其冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與1 N HCl之間。分離各層且用乙酸乙酯(3次)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘餘物進行管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)，得到(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮(690 mg, 58%)。ESI-MS m/z 計算值423.2，實驗值424.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.16分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.05 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.00 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.81 (dd, $J=17.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.6-7.21 (m, 2H), 7.14 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J=0.8$ Hz, 6H)。

步驟2：

在室溫下攪拌小瓶中之Cs₂CO₃(115 mg, 0.354 mmol)、乙醯基丙酮(12 μ L, 0.12 mmol)、CuCl(5.8 mg, 0.059 mmol)及THF(2.5 mL)之混合物5分鐘，隨後依序添加(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1,4'-吡啶]-1'-基]甲酮(100 mg, 0.236 mmol)、2-溴丙-1-烯(27 μ L, 0.31 mmol)。給該小瓶加蓋且在70 °C下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘

31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+
37	+++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+
43	+
44	++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+
53	+++
54	++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+
61	++
62	+++
63	+
64	+++
65	+++

66	+++
67	+
68	++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	++
74	++
75	+++
76	+
77	+++
78	++
79	+
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+
87	+++
88	++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	+++

101	+++
102	+++
103	+++
104	+
105	+++
106	+++
107	+++
108	++
109	+
110	+++
111	+
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+
117	+++
118	+++
119	+++
120	++
121	+
122	+++
123	+++
124	+++
125	++
126	++
127	+++
128	+++
129	+++
130	++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++

136	+++
137	+++
138	+++
139	+
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+
146	+++
147	++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+
154	++
155	+
156	+++
157	+
158	+++
159	++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+
164	+++
165	+++
166	+
167	+++
168	+++
169	+++
170	+

171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	++
177	+
178	+
179	++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+
193	+++
194	+++
195	+
196	+
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	++
203	+++
204	+
205	+

206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	+
219	+++
220	++
221	+
222	+++
223	++
224	+
225	+
226	+++
227	+
228	+++
229	++
230	+++
231	+
232	+++
233	+++
234	+
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+
240	+++

241	+
242	+++
243	+++
244	+++
245	+++
246	+
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+
253	+++
254	+++
255	+++
256	+
257	+++
258	+++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	++
268	+
269	+++
270	+++
271	+
272	++
273	++
274	+++
275	++

276	+++
277	+++
278	+
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++
283	++
284	+++
285	++
286	+++
287	++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	+
293	+
294	+++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+
302	++
303	+
304	+++
305	+++
306	++
307	+++
308	+++
309	+
310	+

311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+
322	+++
323	+
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+
329	++
330	++
331	+
332	+++
333	+++
334	+
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+
343	+++
344	++
345	+

346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+
352	++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+
363	+++
364	+
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+++
370	+++
371	+++
372	+++
373	+++
374	+
375	+++
376	++
377	+++
378	+++
379	+++
380	+++

381	+++
382	++
383	++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	+
389	+++
390	+++
391	+
392	++
393	+
394	++
395	+++
396	+++
397	+++
398	+++
399	++
400	+
401	+++
402	++
403	+
404	+++
405	+++
406	++
407	++
408	+++
409	+++
7410	+++
411	+++
412	+++
413	+++
414	++
415	+++

416	+
417	+
418	+++
419	+++
420	+++
421	+
422	+++
423	+++
424	+++
425	+
426	+++
427	+++
428	+++
429	++
430	+
431	++
432	++
433	+++
434	+
435	++
436	+++
437	+++
438	+++
439	+++
440	+
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	++
447	+
448	+++
449	+++
450	+++

451	+
452	++
453	++
454	+
455	+++
456	++
457	+
458	++
459	+++
460	+++
461	+++
462	+++
463	+++
464	+++
465	+
466	+++
467	+++
468	+++
469	++
470	+++
471	+++
472	+
473	+
474	++
475	+++
476	+++
477	+++
478	+
479	++
480	+++
481	+++
482	++
483	+++
484	+++
485	+++

486	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
496	++
497	+
498	+++
499	+++
500	+++
501	+++
502	+
503	+++
504	+
505	+++
506	++
507	+
508	+++
509	+++
510	+++
511	+
512	++
513	+++
514	+
515	+
516	+++
517	+++
518	+++
519	+
520	+++

521	+++
522	+++
523	+++
524	+++
525	+++
526	+++
527	+
528	+++
529	+
530	+++
531	+++
532	+
533	+++
534	+
535	+
536	++
537	+++
538	+++
539	+
540	+
541	+++
542	+
543	+++
544	+++
545	++
546	+++
547	+
548	+++
549	+++
550	+++
551	+++
552	+++
553	+++
554	+++
555	+++

556	+++
557	+++
558	+
559	+++
560	+++
561	+++
562	+++
563	+++
564	+++
565	++
566	+++
567	+++
568	+++
569	+++
570	+++
571	++
572	+++
573	+++
574	+++
575	+++
576	+++
577	+
578	++
579	+++
580	+++
581	++
582	+++
583	+++
584	+++
585	+++
586	++
587	+++
588	+
589	+++
590	++

591	+++
592	+++
593	+++
594	+
595	+++
596	+
597	+
598	+++
599	+++
600	+++
601	+++
602	+++
603	+
604	+++
605	+
606	+
607	++
608	+++
609	++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+
614	+
615	+
616	+++
617	+++
618	+
619	+++
620	++
621	+++
622	++
623	+++
624	++
625	+

626	+++
627	+++
628	+++
629	+++
630	+++
631	+
632	+++
633	+
634	+
635	++
636	+++
637	++
638	+++
639	+++
640	++
641	+++
642	+++
643	+++
644	+++
645	+++
646	+++
647	+++
648	+++
649	+++
650	+++
651	+++
652	+
653	++
654	+++
655	+++
656	+++
657	+++
658	+++
659	+
660	+++

661	+++
662	+++
663	+++
664	+++
665	+++
666	+++
667	+++
668	+++
669	+++
670	+
671	+++
672	+++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++
677	+
678	++
679	++
680	+++
681	++
682	+
683	+++
684	+
685	+++
686	+++
687	+++
688	+++
689	+
690	+++
691	+++
692	+++
693	+++
694	++
695	+++

696	+
697	+++
698	++
699	+++
700	+++
701	+++
702	+++
703	+
704	+++
705	+++
706	+++
707	+++
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	+++
713	++
714	+
715	+++
716	+++
717	+++
718	++
719	++
720	+
721	+++
722	+++
723	+++
724	+++
725	+
726	+++
727	+++
728	+++
729	+++
730	+++

731	++
732	+++
733	+++
734	+
735	+++
736	+++
737	+++
738	+++
739	+
740	+++
741	+++
742	++
743	+++
744	+++
745	+++
746	+++
747	+++
748	+
749	++
750	+
751	+++
752	+++

如熟習此項技術者顯而易見，可在不脫離範疇的情況下對本文所述之實施例作出許多修改及變化。本文所述之特定實施例僅以實例方式提供。

201604196 發明摘要

※ 申請案號：104136101 (由101103408分割)

※ 申請日：101.2.2

※IPC 分類：C07D 47/50 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/499 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

【發明名稱】

作為離子通道調節劑之吡咯并吡啶-螺環哌啶醯胺

PYRROLOPYRAZINE-SPIROCYCLIC PIPERIDINE AMIDES AS

MODULATORS OF ION CHANNELS

【中文】

本發明係關於適用作離子通道抑制劑之吡咯并吡啶-螺環哌啶醯胺化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【英文】

The invention relates to pyrrolopyrazine-spirocyclic piperidine amide compounds useful as inhibitors of ion channels. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders.

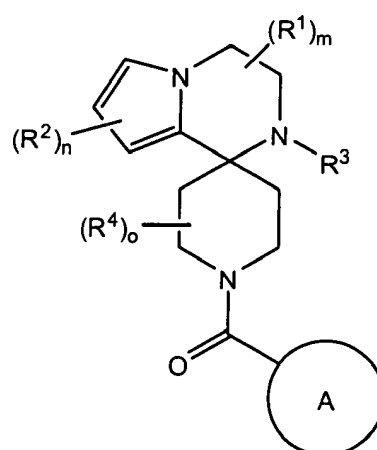
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

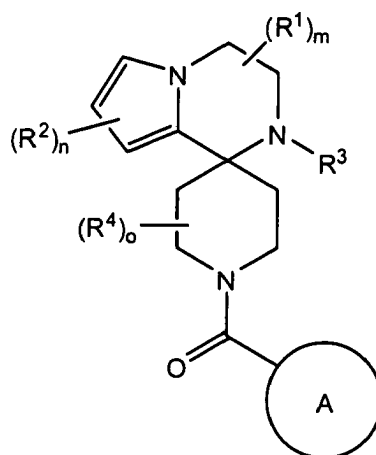
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中在每次出現時獨立地：

R^1 為 H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基、CN、 $NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 NR^8COR^8 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、雜環烷基、直鏈(C_1 - C_8)- R^9 、或分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 ，其中該直鏈(C_1 - C_8)- R^9 及分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或兩個 R^1 一起形成側氧基(oxo group)或3至7員稠合環烷基環或3至7員螺環；

R^2 為 H、 C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 鹵烷基、CN、OH、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 COR^8 、 CO_2R^8 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、直鏈(C_1 - C_8)- R^9 、或分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 ，其中該直鏈(C_1 - C_8)- R^9 及分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換；

R^3 為 H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、COH、

$\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 、或分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中該直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 及分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

R^4 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、鹵基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或2個 R^4 一起形成稠合3至7員環烷基環；

R^8 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 CF_3 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、氟烷基、芳基、雜芳基、直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 、或分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中該直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 及分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或NR置換，或2個 R^8 連同其所連接之原子一起形成環；

R^9 為H、 CF_3 、 CO_2R 、OH、芳基、雜芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、雜環烷基、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NRCOR 、 $\text{CON}(\text{R})_2$ 、CN、鹵基或 SO_2R ；

R為H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或雜環烷基；

A為視情況經取代之雜芳基；

m為包括0至包括4之整數；

n為包括0至包括3之整數；且

o為包括0至包括4之整數。

2. 如請求項1之化合物，其中在每次出現時獨立地：

R^1 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、鹵基、CN、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 NR^8COR^8 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 CF_3 、雜環烷基、直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 、或分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ ，其中該直鏈 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 及分支鏈或環狀 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R}^9$ 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或兩個 R^1 一起形成側氧基或3至7員稠合環烷基環或3至7員螺環；

R^2 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、CN、OH、 SO_2R^8 、 SR^8 、 SOR^8 、 CO_2R^8 、 $CON(R^8)_2$ 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、直鏈(C_1 - C_8)- R^9 、或分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 ，其中該直鏈(C_1 - C_8)- R^9 及分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、COH、 $CON(R^8)_2$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、直鏈(C_1 - C_8)- R^9 、或分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 ，其中該直鏈(C_1 - C_8)- R^9 及分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換；

R^4 為 H、 C_1 - C_6 烷基、鹵基、 C_3 - C_8 環烷基，其中至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換，或2個 R^4 一起形成稠合3至7員環烷基環；

R^8 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 CF_3 、 C_3 - C_8 環烷基、直鏈(C_1 - C_8)- R^9 、或分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 ，其中該直鏈(C_1 - C_8)- R^9 及分支鏈或環狀(C_3 - C_8)- R^9 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或NR置換，或2個 R^8 連同其所連接之原子一起形成環；

R^9 為 H、 CF_3 、 CO_2R 、OH、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環烷基、 $N(R)_2$ 、 $NRCOR$ 、 $CON(R)_2$ 、CN或 SO_2R ；

R 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

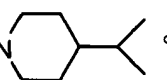
A 為視情況經取代之雜芳基；

m 為包括0至包括4之整數；

n 為包括0至包括3之整數；且

o 為包括0至包括4之整數。

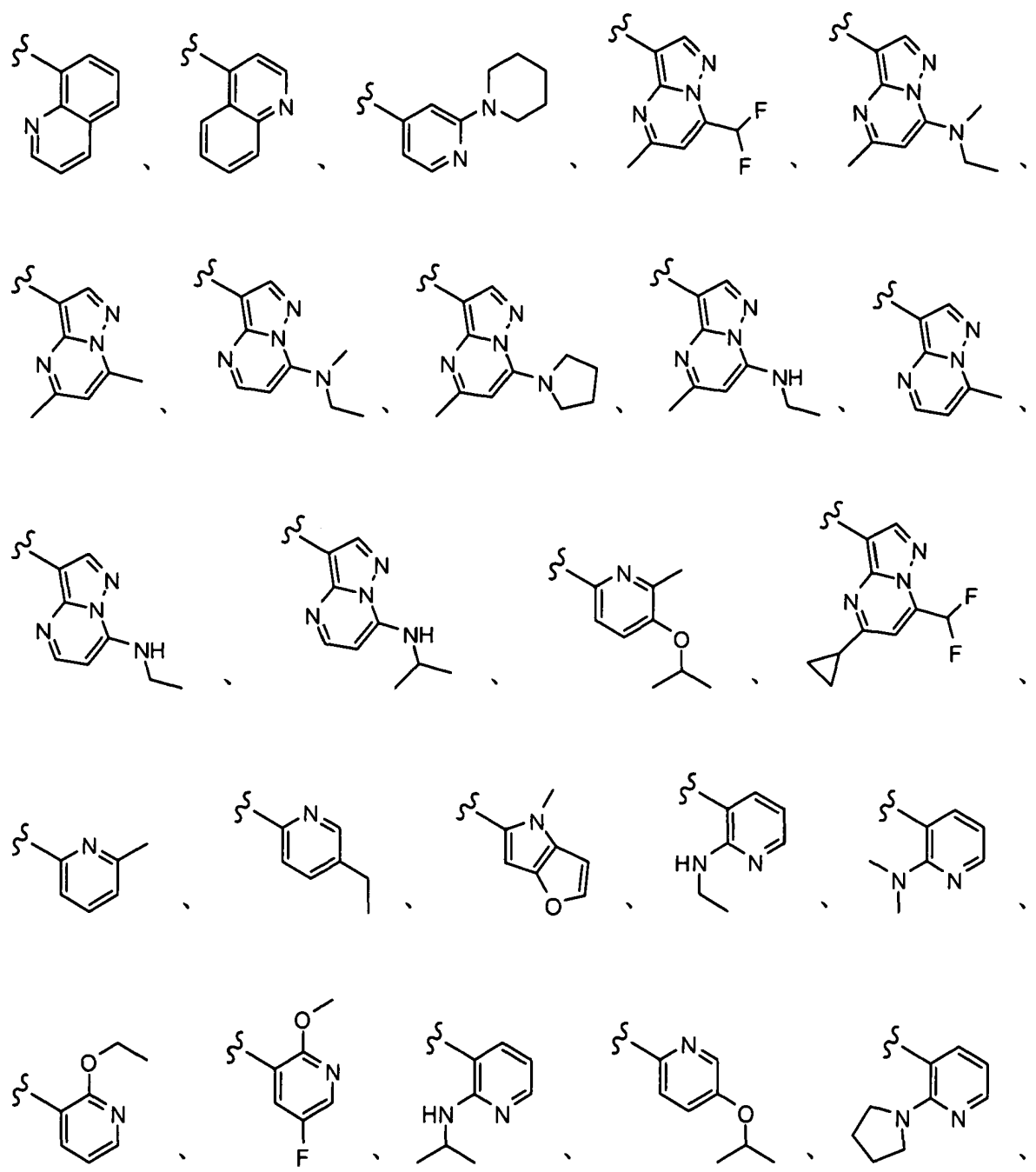
3. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為 C_1 - C_8 烷基或兩個 R^1 連同其所連接之原子一起形成3至7員稠合環烷基或螺環。

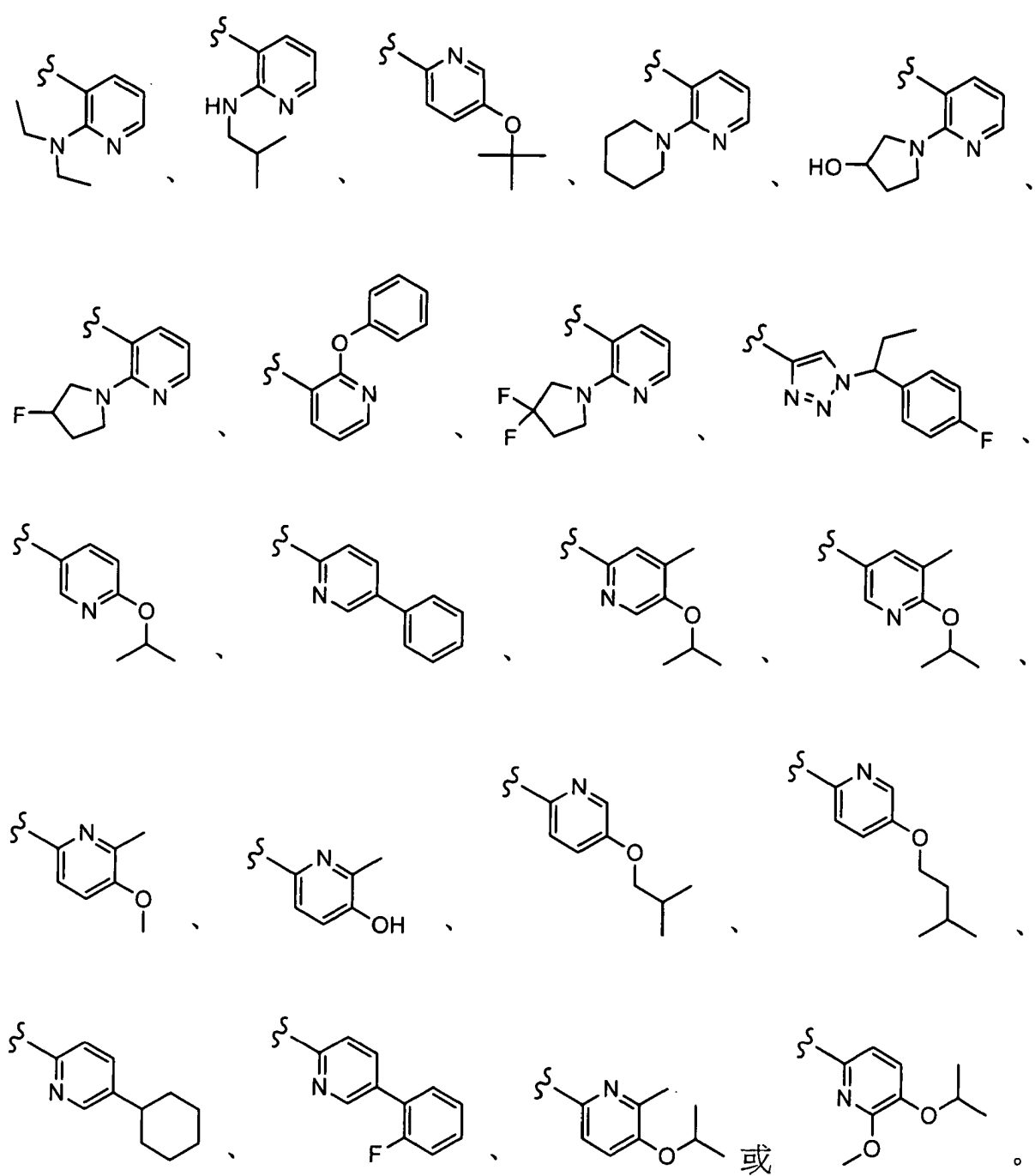
4. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為 CH_3 或兩個 R^1 一起形成稠合環己基環。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為H、 C_1-C_8 烷基、鹵基、 CF_3 、 CN 、 COR^8 、 $CON(R^8)_2$ 、直鏈 $(C_1-C_8)-R^9$ 、或分支鏈或環狀 $(C_3-C_8)-R^9$ ，其中該直鏈 $(C_1-C_8)-R^9$ 及分支鏈或環狀 $(C_3-C_8)-R^9$ 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 、 CF_2 或 NR^8 置換。
6. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為 $COCF_3$ 、 $COtBu$ 、Cl、 $COCH_3$ 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_3 、 CN 、Br、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $CH(OH)CF_3$ 、 SO_2CH_3 、 $\xi-C(=O)-\triangle$ 、 $COPh$ 、 $\xi-C(=O)-\triangle$ 或 $\xi-C(=O)-N$ 。
7. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為H、 C_1-C_8 烷基、 CO_2R^8 、 COR^8 、 COH 、 $CON(R^8)_2$ 、直鏈 $(C_1-C_8)-R^9$ 、或分支鏈或環狀 $(C_3-C_8)-R^9$ ，其中該直鏈 $(C_1-C_8)-R^9$ 及分支鏈或環狀 $(C_3-C_8)-R^9$ 之至多兩個 CH_2 單元可經O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^8 置換。
8. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、苯甲基、環丁基、 $CH_2CH(CH_2)_2$ 、 $CH(CH_2)_2$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $COCH_3$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 $CO_2CH_2CH_3$ 、 COH 、 $CONH(CH_3)_2$ 或 $CONHCH_3$ 。
9. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為H、鹵基或 C_1-C_8 烷基。
10. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為H、F或 CH_3 。
11. 如請求項1之化合物，其中m為0、1或2。
12. 如請求項1之化合物，其中n為0、1或2。
13. 如請求項1之化合物，其中o為0或1。
14. 如請求項1之化合物，其中A為包含1至3個獨立地選自N、O或S

之雜原子的單環雜芳基。

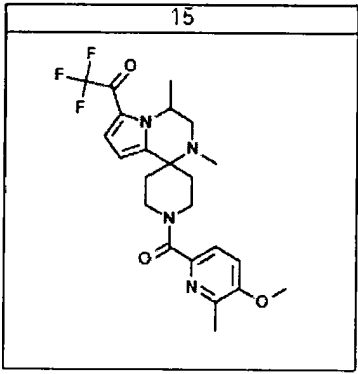
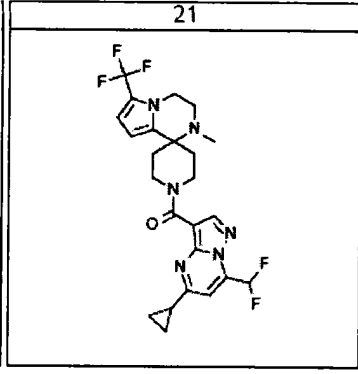
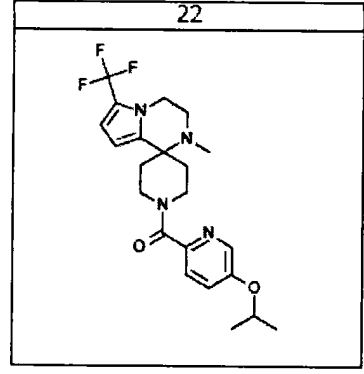
15. 如請求項1之化合物，其中A選自包含1至3個獨立地選自N、O或S之雜原子的雙環雜芳基。

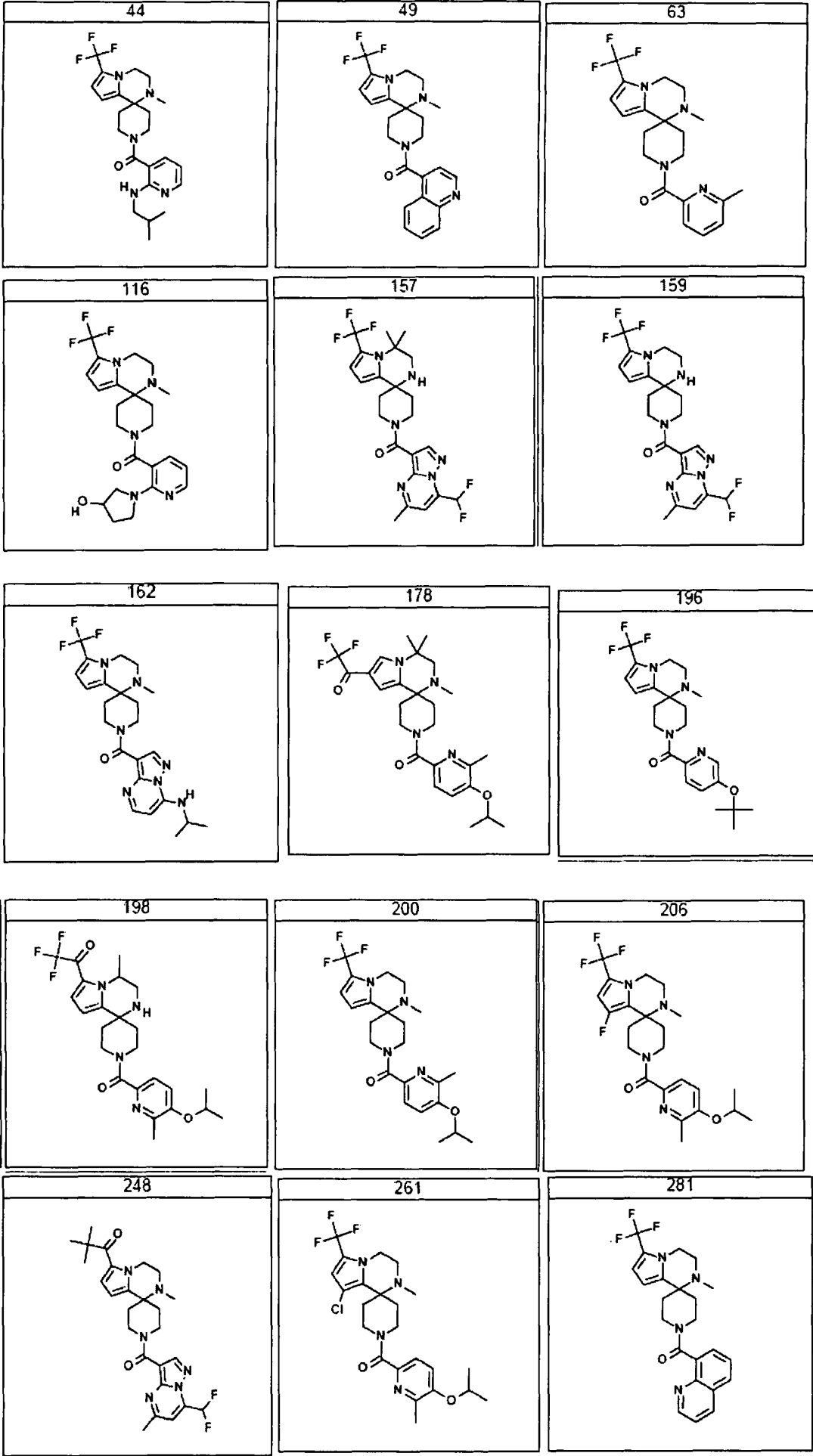
16. 如請求項1之化合物，其中A為：

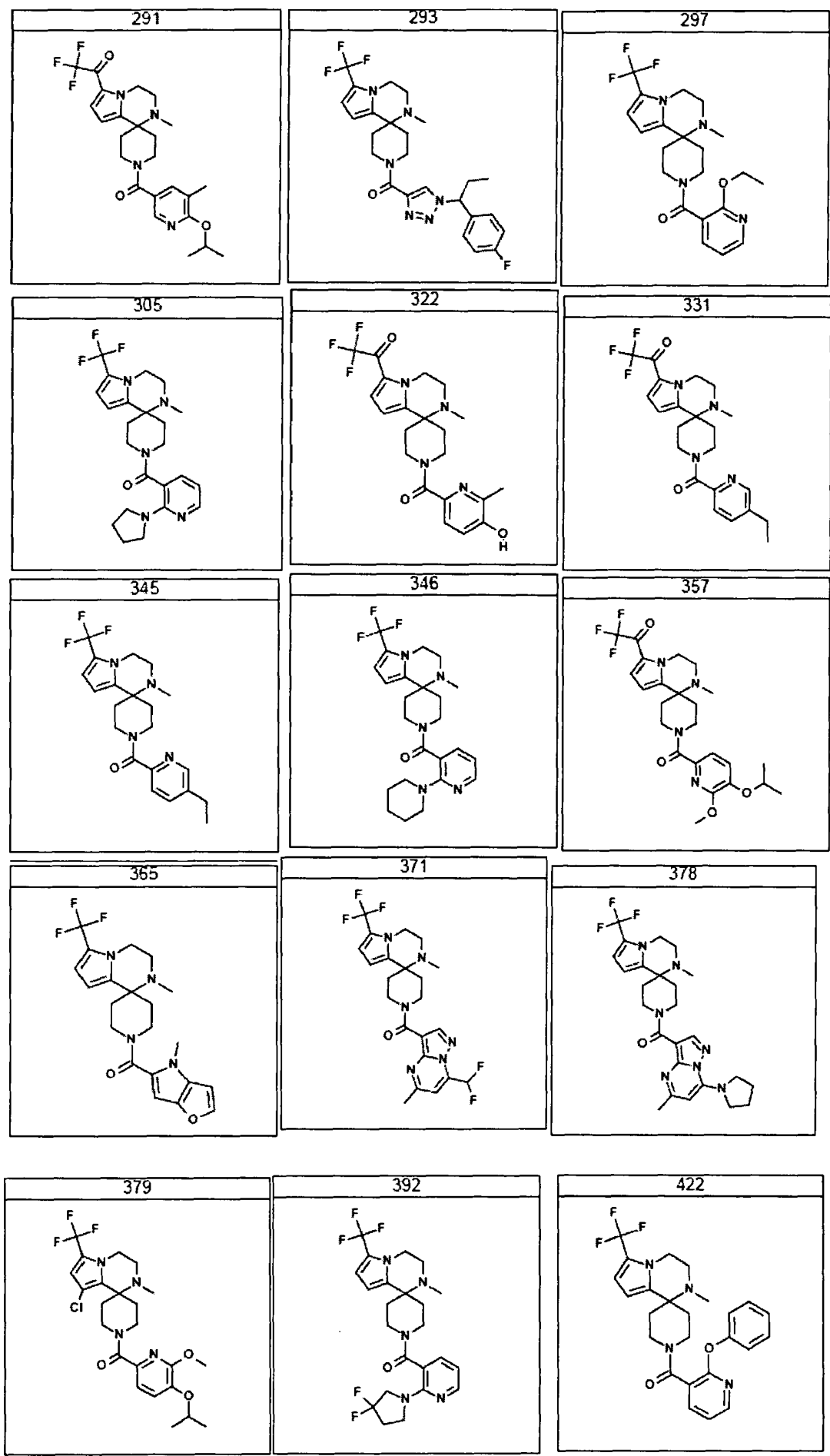


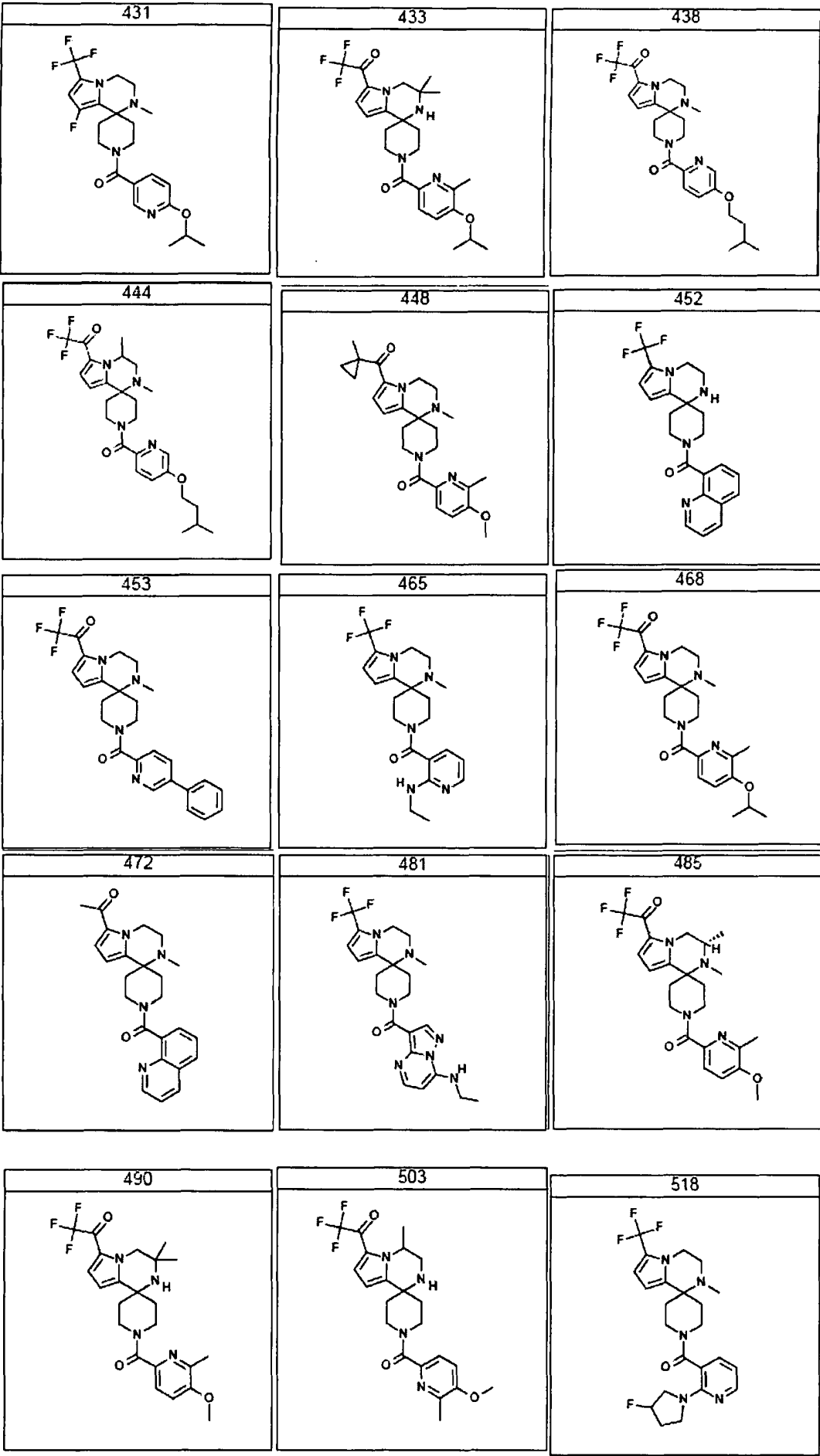


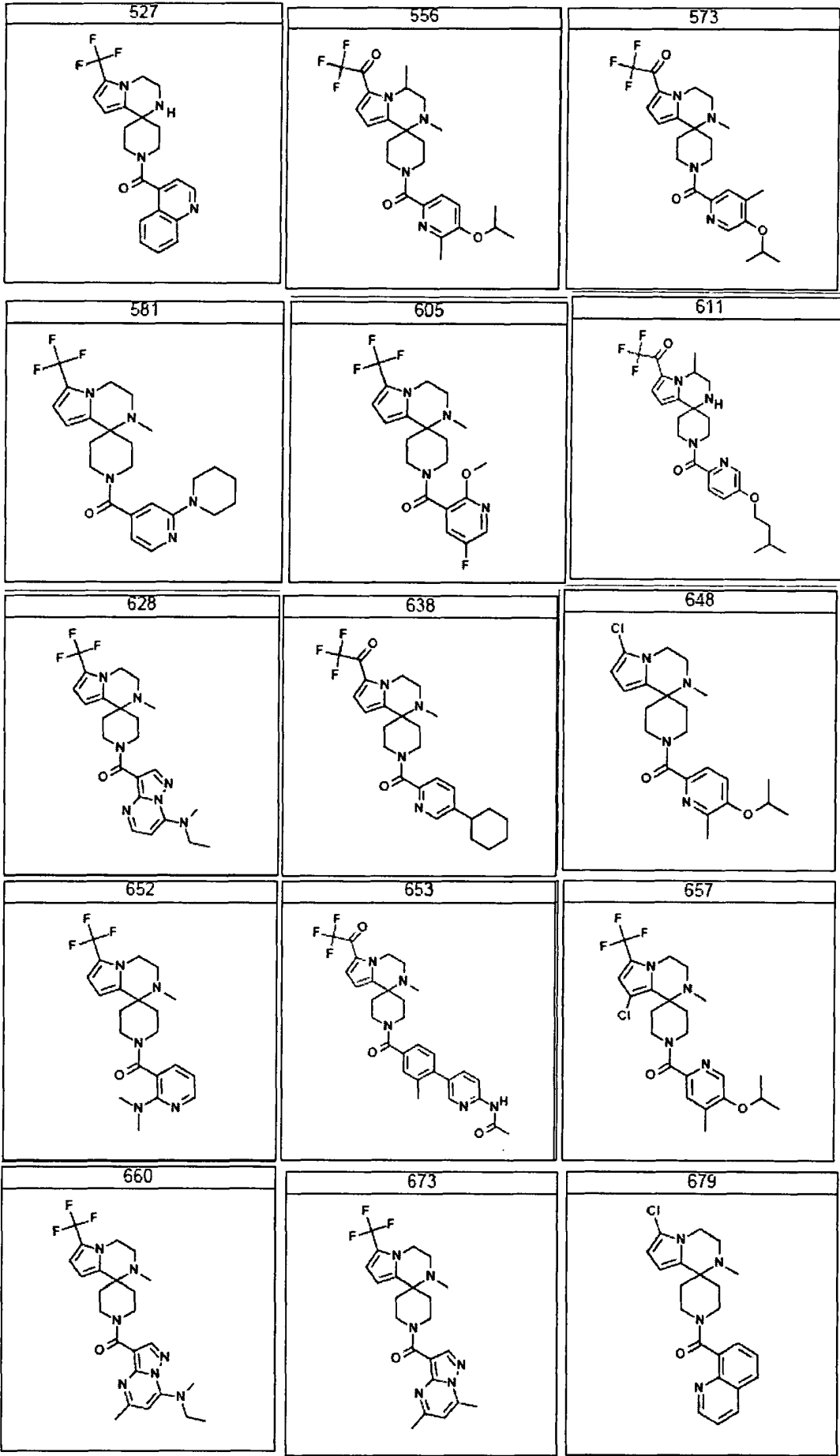
17. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自下表：

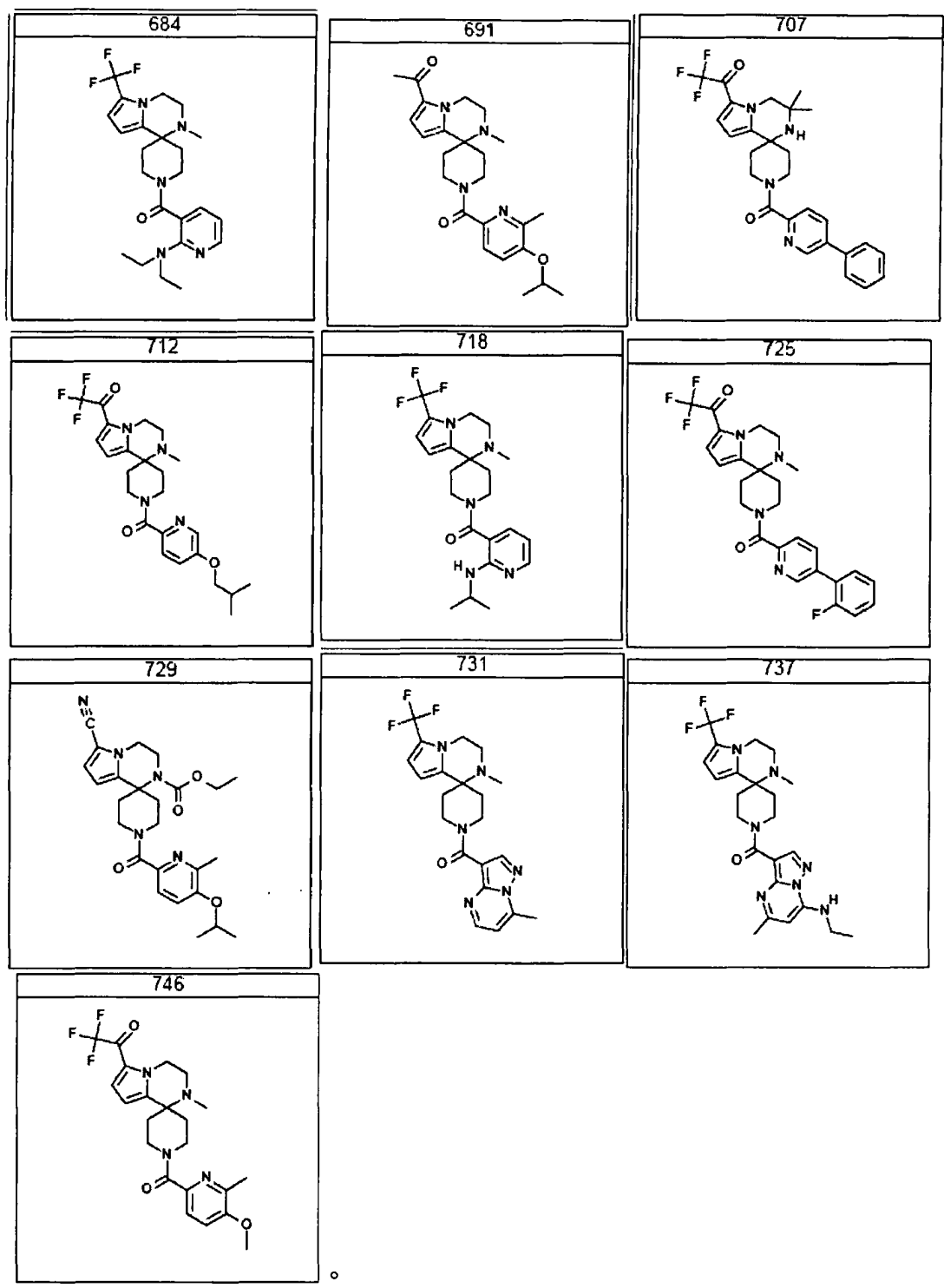
15	21	22
		











18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
19. 一種抑制生物樣品中之電壓閘控鈉離子通道的方法，其包括使該生物樣品與如請求項1之化合物接觸。
20. 如請求項19之方法，其中該電壓閘控鈉離子通道為NaV 1.7。
21. 一種如請求項1之化合物的用途，其用於製造供治療個體之以下

疾病或減輕其嚴重程度之藥劑：急性、慢性、神經性或發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般性神經痛、癲癇症或癲癇病狀、神經退化性病症、精神病症、焦慮症、抑鬱症、躁鬱症、肌僵直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化症、大腸急躁症、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、頭部或頸部疼痛、嚴重或難治性疼痛、傷害感受性疼痛、突發性疼痛、手術後疼痛、癌痛、中風、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、壓力或運動誘發性絞痛、心悸、高血壓、偏頭痛或異常胃腸蠕動。

22. 如請求項21之用途，其中該藥劑係用於治療以下疾病或減輕其嚴重程度：股骨癌痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經性下背痛；神經性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；肌肉纖維疼痛；顳下頷關節疼痛；慢性內臟痛、腹痛；胰臟；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛，包括叢集性頭痛；慢性及急性神經痛、疱疹後神經痛；糖尿病性神經病；HIV相關神經病；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯氏神經病(Charcot-Marie Tooth neuropathy)；遺傳性感覺神經病；周邊神經損傷；疼痛神經瘤；異位近端及遠端放電(ectopic proximal and distal discharges)；神經根病變；化學療法誘發性神經痛；放射療法誘發性神經痛；乳房切除術後疼痛；中樞疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦性疼痛；複雜區域性疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸部疼痛；肌腱炎；損傷/運動疼痛；急性內臟痛、腹痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸梗阻；疝氣；胸痛、心痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛、陣痛；

剖腹產術疼痛；急性發炎性、灼傷及創傷疼痛；急性間歇性疼痛、子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞性貧血；急性胰臟炎；突發性疼痛；口頷面疼痛，包括竇炎疼痛、牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻風疼痛；白塞氏病(Behcet's disease)疼痛；痛性肥胖症(adiposis dolorosa)；靜脈炎疼痛；格-巴二氏疼痛(Guillain-Barre pain)；下肢疼痛足趾運動症；哈格蘭症候群(Haglund syndrome)；肢端紅痛症疼痛；法布里氏病(Fabry's disease)疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁；膀胱機能亢進；疼痛膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型及II型複雜區域性疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛。