發明專利說明書 200528451

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93122291

※ 申請日期：93.08.02 ※IPC 分類：C07D 471/10
A61K 31/438
A61P 11/06

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：（中文/英文）

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：（中文/英文）

瑞典 SWEDEN

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 史帝芬 康諾利
   CONNOLLY, STEPHEN
2. 愛格爾 塞文斯基
   SHAMOVSKY, IGOR
3. 哈肯 布雷
   BLADH, HAKAN
4. 安尼亞 里希亞
   LISIUS, ANNEA
5. 哈茲爾 瓊恩 迪克
   DYKE, HAZEL JOAN
6. 馬克 范 丹 海弗
   VAN DEN HEUVEL, MARCO
7. 史帝芬 布萊斯
   PRICE, STEPHEN

國　籍：（中文/英文）

1. 英國　U.K.
2. 加拿大　CANADA
3. 瑞典　SWEDEN
4. 瑞典　SWEDEN
5. 英國　U.K.
6. 荷蘭　THE NETHERLANDS
7. 英國　U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2003 年 10 月 23 日；0302811-5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於二氮螺化合物，其製法，及使用於其製備之中間物，含有彼等之醫藥組合物，及其在治療上之用途。

【先前技術】

疾病之最初階段以及長期組織改型與肌肉營養不足兩者，係依白血球之添補至炎性損傷而定。白血球添補係涉及白血球自血管潛移至患部組織中及其活化作用，其會導致疾病之進展。從屬於此添補之機制為向化性，其係類似在古典定義之免疫所媒介病理學症狀(意即過敏性與自身免疫疾病)以及其他(意即動脈粥瘤硬化與巴金生氏病)兩者中之機制。因此，白血球添補至發炎標的組織之介入，會構成吸引人之新穎治療原理。

化學細胞活素為小的8-至15-kDa分泌肝素結合多肽之大族群(>50個成員)，具有控制白血球運輸與活化作用之主要功能。其係以共有結構類似性為基礎，與古典化學吸引劑(意即細菌衍生之N-甲醯基肽、補充成份、脂質分子及血小板活化因子)不同。所有化學細胞活素均具有會形成二硫鍵之四個保守半胱胺酸殘基，這對於3-D結構是很重要的。化學細胞活素係根據最初兩個半胱胺酸之位置，進一步被分成亞組。兩種主要亞組為CC-化學細胞活素，具有相鄰之半胱胺酸，與CXC-細胞活素，具有藉由一個胺基酸分隔之半胱胺酸。兩種其他族群C與CX3C化學細胞活素，係遠為較小，且僅包含一或少數成員。

化學細胞活素之專一生物學作用，包括白血球添補，係經由與七跨膜G-蛋白質偶合受體(GPCR)族群之交互作用所媒介。化學細胞活素受體之長度為~350個胺基酸，且包含短胞外N-末端、七跨膜片段及胞內C-末端。七跨膜功能部位為α-螺旋，且3個胞內與3個胞外圈環係存在於該功能部位之間。

至目前為止，已有18種人類化學細胞活素受體被確認。在此等之中，有11種CC化學細胞活素受體、5種CXC受體、1種CX3C受體及1種C受體。一般而言，CC化學細胞活素為單細胞與淋巴細胞之有效化學吸引劑，但為嗜中性白血球之不良活化劑。某些受體會結合多種化學細胞活素，例如CCR1係結合CCL3、CCL5、CCL7及CCL8，然而其他化學細胞活素受體則具有較受限制之結合作用形態。此配位體專一性，與特定白血球子集上之化學細胞活素受體表現式樣，一起構成細胞之經調節、限制及專一運輸至炎性損傷中。炎性細胞朝向化學細胞活素梯度液之向化性，係藉由化學細胞活素受體之細胞漿質內尾所媒介之訊息起始。下游訊息尤其是涉及PI3Kγ、MAPK及PKC途徑。

免疫細胞在過敏性發炎位置處之蓄積，係於過敏原激發後6-48小時內發生，且係為過敏性疾病之正字標記。研究已証實，抗原專一性$CD4^+$T細胞係在曝露至過敏原後之氣喘病患之肺臟組織中偵測出。雖然浸潤T細胞在數目上，與嗜伊紅細胞比較係為相對較少，但令人嘆為觀止之証據已証實T細胞在人類氣喘中編製炎性過程上之必要角色。

於人類中，有密切關聯存在於藉由T細胞所產生之TH2細胞活素含量、血清IgE含量及氣喘感染率之間。

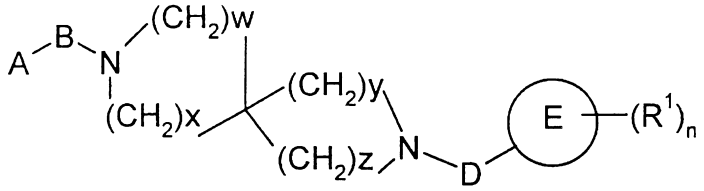
人類CCR8受體已被証實會與人類化學細胞活素CCL1 (I-309)交互作用。此化學細胞活素為有效嗜伊紅細胞、T細胞及內皮細胞化學吸引劑。此受體已被証實會於共刺激訊息(意即CD28)存在下，在最適宜TCR交聯鍵結後，於極化TH2細胞上經暫時地向上調節。於抗原激發後，在經活化T細胞上CCR8之協調向上調節，顯示其係在表現CCL1之發炎組織內，助長經活化T細胞再分佈至炎性病灶。事實上，使用缺乏CCR8表現老鼠之過敏性氣道發炎活體內模式，已顯示效應子T細胞之添補至發炎肺臟組織與TH2細胞活素製造上之深遠阻斷。再者，在過敏原激發期間浸潤人類氣道上皮下之T細胞，已被証實係為CCR8陽性。重要的是，在過敏原激發之後潛移至氣道黏膜下之CCR8陽性細胞數目，已証實係與FEV1之減少相互關聯。

就CCR8在TH2細胞向化性上所扮演之重要角色，與TH2細胞在過敏性症狀譬如氣喘中之重要性而論，CCR8係代表治療氣喘之藥物發展之良好標的。

目前已發現一系列二氮螺十一烷類對CCR8受體具有活性。

【發明內容】

因此，本發明係提供式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I)

其中：

w、x、y及z係獨立為1、2或3；

A為苯基、苄基、烷基、C_{3-6}飽和或部份不飽和環烷基，6-員環雜烷基環，含有1或2個選自O或N之雜原子，烷基-芳基、萘基，5-至7-員雜芳族環，含有1至3個雜原子，9-或10-員雙環狀雜芳族環，含有1至4個雜原子，苯基稠合之5至6-員環雜烷基，含有至少一個選自O、S或N之雜原子，或吡啶酮；

A係視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}硫基烷基、SO_2C_{1-6}烷基、NR^2R^3、醯胺、C_{1-6}烷氧羰基、$-NO_2$、C_{1-6}醯基胺基、$-CO_2H$、C_{1-6}羧基烷基、嗎福啉；

苯氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

苯基或二苯基，該苯基與二苯基係獨立視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基或-COOH；

苄氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

或5至7員雜芳族環，含有1至4個選自O、S或N之雜原子，

視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

R^2與R^3係獨立為C_{1-6}烷基，或R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子；

B為基團R^4-R^5，其中

R^4為一個鍵結、-N(R^6)-、-R^7-N(R^8)-、-N(R^9)-R^{10}-、O，C_{1-4}烷基，視情況被N(R^{11})或O插入，C_{2-4}烯基或1,3-丁二烯基或-SO_2-N(R^{12})-；

R^5為C=O或SO_2；

R^6、R^8、R^{11}及R^{12}各獨立為H或C_{1-6}烷基；

R^9為H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羧基烷基；

R^7與R^{10}係獨立為C_{1-4}烷基或C_{3-5}環烷基；

D為C_{1-4}烷基；

E為苯基，或5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子；

各R^1係獨立表示C_{1-6}烷氧基，視情況被一或多個鹵素、C_{4-6}環烷基烷氧基、C_{2-6}烯氧基、鹵素、OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、OR^{11}、OCH_2R^{11}或-S-R^{12}取代；

R^{11}為苯基，或5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且各視情況被一或多個基團取代，取代基選自C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}烷氧基、CF_3或氰基；

R^{12}為C_{1-6}烷基，或R^{12}為苯基，視情況被一或多個鹵素取代，且

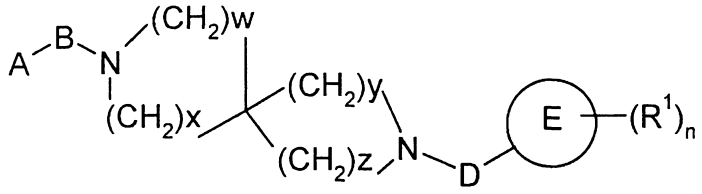
n為0、1、2、3或4；

其條件是，當E為苯基，w+x大於2，且n為1時，則苯環E

間位處之R^1不為苯氧基，

且其條件是，當A-B為乙醯基、甲苯磺醯基或第三丁基氧基-羰基(t-boc)時，則D-E-$(R^1)_n$不為苄基。

本發明亦提供式(I')化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I')

其中w, x, y, z, A, B, D, E, R^1及n均如式(I)中之定義，但其附帶條件是，當E為苯基，且n為1時，則苯環E間位處之R^1不為苯氧基，且其條件是，當A-B為乙醯基、甲苯磺醯基或第三丁基氧基-羰基(t-boc)時，則D-E-$(R^1)_n$不為苄基。

除非說明文另有描述，否則下述關於實例化學基團或較佳化學基團之內文，係適用於式(I)與式(I')兩者以及式(I")(參閱下文)化合物，達其落在式(I)與(I')範圍內之程度。

在使用"雜原子"一詞而未就其用途進一步定義之情況下，此術語係表示O、S或N(或當以複數形式使用時，O、S或N之任何獨立組合，其係相應於所提及之雜原子數目)。

烷基一詞，無論是單獨或作為另一種基團之一部份，係包括直鏈與分枝鏈烷基。含有1至3個雜原子之5-至7-員雜芳族環，其實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啡基、嘧啶基、嗒啡基、三啡基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基

及四唑基。雙環狀9-或10-員環之實例，包括吲哚、異吲哚、二氫吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、啐啉、喹唑啉、喹噁啉、1.8-啶啶。任何環上之取代基可存在於任何適當環位置上，包括氮原子上之適當取代基。芳基係意謂苯基或萘基。

w、x、y及z係獨立為1、2或3。於一項具體實施例中，w+x不大於4，且y+z不大於4。

w+x與y+z之組合實例係列示於下文：

w+x		y+z
4	與	4
3	與	4
4	與	3
2	與	4
4	與	2

當w+x等於4時，則w與x可皆等於2。或者，w與x之一可為1，而w或x中之另一個等於3。

當y+z等於4時，則y與z可皆等於2。或者，y與z之一可為1，而y或z中之另一個等於3。

當w+x等於3時，則w與x之一可為1，而w或x中之另一個等於2。

當y+z等於3時，則y與z之一可為1，而y或z中之另一個等於2。

於本發明之一項具體實施例中，w與x為相同，且y與z為相同，而x與y係獨立為1或2。

於本發明之進一步具體實施例中，w、x、y及z係等於2。

w、x、y及z之組合包括：w、x、y及z各等於2；或w與x各等於2，y與z之一等於2，而y與z中之另一個等於1；或y與z各等於2，w與x之一等於2，而w與x中之另一個等於1；或w與x各等於1，而y與z各等於2。

A表示苯基、苄基、烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基或正-己基)、C_{3-6}飽和或部份不飽和環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)，6-員環雜烷基環，含有1或2個獨立選自O或N之雜原子(例如四氫哌喃或嗎福啉)，烷基-芳基、萘基，5-至7-員雜芳族環，含有1至3個雜原子(例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基、三哄基、唑唑基、噻唑基、異唑唑基、吡唑基、唑二唑基、噻二唑基、三唑基及四唑基)，9或10-員雙環狀雜芳族環，含有1至4個雜原子(例如吲哚、異吲哚、二氫吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、啐啉、喹唑啉、喹唠啉或1.8-啶啶)，苯基稠合之5至6-員環雜烷基，含有至少一個選自O、S或N之雜原子，較佳為含有1至3個雜原子，更佳為1或2個雜原子(例如苯并二氧陸圜基、3,4-二氫-2H-1,3-苯并唠哄基、1,3-苯并二氧伍圜烯基或2,3二氫-苯并呋喃基)、吡啶酮或吡啶-N-氧化物。當A為苯基稠合之5至6-員環雜烷基，含有至少一個選自O、S或N之雜原子時，A較佳係經過苯基連接至B。

A可視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素(例如氯或氟)、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基(例如甲氧基、乙

氧基、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、異-丁氧基或第三-丁氧基)、羥基、C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第三-丁基、戊基及己基)、苯氧基、C_{1-6}硫基烷基(例如甲硫基-、乙硫基-、丙基硫基-或丁基硫基)、SO_2C_{1-6}烷基(例如甲磺醯基或乙基磺醯基)、NR^2R^3、醯胺、C_{1-6}烷氧羰基(例如甲氧羰基或乙氧羰基)、$-NO_2$、C_{1-6}醯基胺基(例如$-NHCOCH_3$)、$-CO_2H$、C_{1-6}羧基烷基(例如$-(CH_2)n-COOH$，其中n為1、2、3、4或5)、苯基或二苯基(該苯基與二苯基係獨立視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素，譬如氯或氟，C_{1-6}烷氧基，譬如甲氧基，C_{1-6}烷基，譬如甲基或-COOH)、苄氧基(視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素，譬如氯或氟，C_{1-6}烷氧基，譬如甲氧基，C_{1-6}烷基，譬如甲基)、嗎福啉，或5至7員雜芳族環，含有1至4個獨立選自O、S或N之雜原子(例如噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基或呋喃基)，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素，譬如氯或氟，C_{1-6}烷氧基，譬如甲氧基，或C_{1-6}烷基，譬如甲基。

R^2與R^3係獨立為C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基或正-己基)，或R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個獨立選自O、S或N之雜原子。

R^4為一個鍵結、$-N(R^6)-$、$-R^7-N(R^8)-$、$-N(R^9)-R^{10}-$、O，C_{1-4}烷基(例如-甲基、-乙基、-丙基、-丁基)，視情況被$N(R^{11})$

或O插入，C_{2-4}烯基(例如-乙烯基、-丙烯基)或1,3-丁二烯基或$-SO_2-N(R^{12})-$。

R^5為C=O或SO_2。

R^6、R^8、R^{11}及R^{12}各獨立為H或C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基或正-己基)。R^6、R^8、R^{11}及R^{12}較佳為H。

R^9為H、C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基或正-己基)或C_{1-6}羧基烷基(例如$-(CH_2)n-COOH$，其中n為1、2、3、4或5)。

R^7與R^{10}係獨立為C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基)或C_{3-5}次環烷基(例如-環丙基)。

D為C_{1-4}烷基(例如-甲基、-乙基、-丙基或-丁基)。

E為苯基，5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子(例如吡啶、嘧啶、噻吩、呋喃及吡咯)。

R^1為C_{1-6}烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、異-丁氧基或第三-丁氧基)，視情況被一或多個鹵素(例如氯或氟，較佳為氟)取代，或R^1為C_{4-6}環烷基烷氧基(例如環丙基甲氧基)、C_{2-6}烯氧基(例如烯丙氧基、丁烯氧基、戊烯氧基)、鹵素(例如氯或氟)、OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、OR^{11}、OCH_2R^{11}或$-S-R^{12}$。

R^{11}為苯基，或5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子(例如異噁唑基、噻唑基四氫呋喃基、四氫哌喃基、噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、二氫吡咯基、吡咯基、硫苯基及呋喃基)，且各視情況被一或多個基團(較佳為1

或2個基團)取代，取代基獨立選自C_{1-6}烷基(譬如甲基或乙基，較佳為甲基)、鹵素(例如氯或氟)、C_{1-6}烷氧基(例如甲氧基)、CF_3或氰基。

R^{12}為C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基-、異丁基、第三-丁基、正-戊基或正-己基)，或R^{12}為苯基，視情況被一或多個鹵素(例如氯或氟)取代。

當R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子時，此種環之實例包括嗎福啉與六氫吡啶環。

環A較佳為苯基、萘基、喹啉基、吡啶基或嘧啶基，各視情況如上文定義經取代。環A又更佳為苯基或吡啶基。較佳取代基包括氟基、氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me或C=OMe。於本發明之一項具體實施例中，A為苯基，被COOH或$-CH_2$-COOH取代。較佳為無論是單一取代基存在或兩個取代基存在於環A上。

B較佳為基團R^4-R^5，其中R^4為一個鍵結或$-CH_2-$，而R^5為C=O。

D較佳為$-CH_2-$基團。

當E為5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子時，實例包括吡啶、嘧啶、噻吩、呋喃及吡咯。E較佳為苯基或吡啶基。E最佳為苯基。

當R^1為OR^{11}或OCH_2R^{11}，其中R^{11}為5-或6-員飽和或芳族

環，含有一或兩個雜原子，且視情況被一或多個C_{1-6}烷基取代時，適當環之實例包括四氫呋喃、四氫哌喃、噁唑、異噁唑噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、二氫吡咯、吡咯、噻吩及呋喃。

於一項具體實施例中，各R^1係獨立表示C_{1-6}烷氧基，視情況被一或多個鹵素、C_{4-6}環烷基烷氧基、C_{2-6}烯氧基、鹵素、OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、OR^{11}、OCH_2R^{11}或$-S-R^{12}$取代；其中R^{11}為5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且各視情況被一或多個基團取代，取代基選自C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}烷氧基、CF_3或氰基；而R^{12}為C_{1-6}烷基，或R^{12}為苯基，視情況被一或多個鹵素取代。

於一項具體實施例中，R^1包括$-OCH_2CH=CH_2$、丁氧基(較佳為異丁基氧基)、丙氧基、環丙基甲氧基、苄氧基、乙氧基、溴基、甲基、氯基、OCH_2CN、氟基、甲氧基、CF_3或OCH_2R^{11}，其中R^{11}為苯基、四氫呋喃、四氫哌喃、氯基噻唑或二甲基噁唑或OR^{11}，其中R^{11}為苯基。

n較佳為1或2，n更佳為1。

於式(I)、(I')及(I")之一項具體實施例中，當E為苯基或6-員芳族環，含有1或2個雜原子時，R^1基團係存在於環E上相對於D之鄰位(意即2-位置)。

於式(I)、(I')及(I")之進一步具體實施例中，當E為苯基或6-員芳族環，含有1或2個雜原子，且R^1基團為苯氧基時，該苯氧基係存在於環E上相對於D之鄰位。

於式(I)、(I')及(I")之一項具體實施例中，當E為苯基或6-

員芳族環，含有1或2個雜原子時，R^1基團係存在於環E上相對於B之鄰位，且R^1基團不存在於環E上相對於D之間位。

於式(I)、(I')及(I")之一項具體實施例中，當E為苯基或6-員芳族環，含有1或2個雜原子時，R^1基團係存在於環E上相對於D之間位(其附帶條件是，在式(I)當E為苯基，w+x大於2，且n為1時之情況中，則苯環E間位處之R^1不為苯氧基，且其附帶條件是，在式(I')與(I")當E為苯基，且n為1時之情況中，則苯環E間位處之R1不為苯氧基)。

於另一項具體實施例中，在式(I)中，當w+x小於4時(例如當w與x均等於1時)，且當E為苯基或6-員雜芳族環時，R^1基團係在於環E上相對於D之鄰位。

於另一項具體實施例中，在式(I)中，當w+x小於4時(例如當w與x均等於1時)，且當E為苯基或6-員芳族環，含有1或2個雜原子時，R^1係在於環E上相對於D之間位。

於本發明之一項具體實施例中，式(I)與(I')中之A為苯基或吡啶基，視情況被一或兩個基團取代，取代基視情況選自氟基、氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me、C=OMe、COOH或$-CH_2-COOH$；w、x、y及z係獨立為1、2或3，且w+x不大於4，而y+z不大於4；B為$-CH_2-C(=O)-$或$-C(=O)-$；D為CH_2-；E為苯基或吡啶基；且一個R^1為甲氧基、異丁基氧基、苯氧基或環丙基甲氧基。

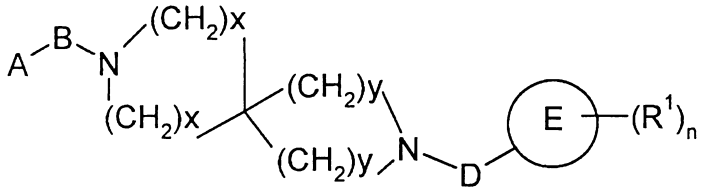
於本發明之另一項具體實施例中，式(I)與(I')中之A為苯基或吡啶基，視情況被一或兩個基團取代，取代基視情況選自氟基、氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me、C=OMe、COOH或$-CH_2-COOH$；w、x、y及z係獨立為1、2或3，且w+x不大於4，而y+z不大於4；B為$-CH_2-C(=O)-$或$-C(=O)-$；D為CH_2-；E為苯基或吡啶基；且一個R^1為甲氧基、異丁氧基、苯氧基或環丙基甲氧基，在環E之鄰位。

於本發明之另一項具體實施例中，式(I)與(I')中之A為苯基或吡啶基，視情況被一或兩個基團取代，取代基視情況選自氟基、氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me、C=OMe、COOH或$-CH_2-COOH$；w、x、y及z係獨立為1、2或3，且w+x不大於4，而y+z不大於4；B為$-CH_2-C(=O)-$或$-C(=O)-$；D為CH_2-；E為苯基或吡啶基；且一個R^1為甲氧基、異丁氧基或環丙基甲氧基，在環E之間位。

於本發明之另一方面，式(I)與(I')中之A為苯基或吡啶基，視情況被一或兩個基團取代，取代基選自氟基、氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me、C=OMe、COOH或$-CH_2-COOH$；w、x、y及z係獨立為1、2或3，且w+x不大於4，而y+z不大

於4；B為-CH_2-C(=O)-或-C(=O)-；D為CH_2-；E為苯基或吡啶基；且一個R^1為異丁氧基或苯氧基，在環E之鄰位。

本發明亦提供式(I")化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I")

其中：

x與y係獨立為1或2，

A為苯基、苄基、烷基、C_{3-6}飽和或部份不飽和環烷基、烷基-芳基萘基，5-至7-員雜芳族環，含有1至3個雜原子，或9-或10-員雙環狀雜芳族環，含有1至4個雜原子，各視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、苯氧基、C_{1-6}硫基烷基、SO_2C_{1-6}烷基或NR^2R^3，

R^2與R^3係獨立為鹵素或C_{1-6}烷基，或R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子，

B為基團R^4-R^5，其中R^4為一個鍵結、NH、O或C_{1-4}烷基，視情況被NH或O插入，而R^5為C=O或SO_2，

D為C_{1-4}烷基，

E為苯基或5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子，

R^1為C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、苯氧基、苄氧基、鹵素、

OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、OR^{11}或OCH_2R^{11}，其中R^{11}為苯基，或5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且視情況被一或多個C_{1-6}烷基取代，

且

n為0、1、2、3或4。

其條件是，當E為苯基，且n為1時，則苯環E間位處之R^1不為苯氧基。

於一項具體實施例中，當A-B為乙醯基、甲苯磺醯基或第三丁基氧基-羰基(t-boc)時，則D-E-$(R^1)_n$不為苄基。

達式(I")中之基團A(及其取代基)，R^2, R^3, R^4, R^5, D, E, R^1, R^{11}及n與式(I)及(I')中所定義者相同之程度，則上文關於式(I)與(I')所指相應優先性與實例基團，亦適用於於式(I")。

在式(I")中，烷基一詞，無論是單獨或作為另一種基團之一部份，係包括直鏈與分枝鏈烷基。含有1至3個雜原子之5-至7-員雜芳族環，其實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啡基、嘧啶基、嗒啡基、三啡基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基及四唑基。雙環狀9-或10-員環之實例，包括吲哚、異吲哚、二氫吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、啐啉、喹唑啉、喹噁啉、1.8-啶啶。任何環上之取代基可存在於任何適當環位置上，包括氮原子上之適當取代基。芳基係意謂苯基或萘基。

在式(I")中，當R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子時，此種環之實例包括嗎

福啉與六氫吡啶環。

在式(I")中，環A較佳為苯基、萘基、喹啉基或吡啶基，各視情況如上文定義經取代。較佳取代基包括氯基、甲氧基、甲基、NMe_2、NEt_2、苯氧基、乙基、丙基、第三-丁基、硫基甲基、三氟甲基、氰基、丁氧基、乙氧基、丙氧基、嗎福啉、SO_2Me或C=OMe。較佳為無論是單一取代基存在或兩個取代基存在於環A上。

在式(I")中，B較佳為基團R^4-R^5，其中R^4為一個鍵結，而R^5為C=O。

在式(I")中，D較佳為CH_2基團。

在式(I")中，當E為5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子時，實例包括吡啶、嘧啶、噻吩、呋喃及吡咯。E較佳為苯基。

在式(I")中，當R^1為OCH_2B，其中B為5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且視情況被一或多個C_{1-6}烷基取代時，適當環之實例包括四氫呋喃、四氫哌喃、噁唑、異噁唑噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、二氫吡咯、吡咯、噻吩及呋喃。

在式(I")中，關於R^1之較佳基團，包括$OCH_2CH=CH_2$、丁氧基、丙氧基、苄氧基、乙氧基、溴基、甲基、氯基、OCH_2CN、氟基、甲氧基、CF_3或OCH_2R^5，其中R^5為四氫呋喃、四氫哌喃或二甲基噁唑。

在式(I")中，n較佳為1或2，n更佳為1。

某些式(I)、(I')及(I")化合物能夠以立體異構物形式存在。

應明瞭的是，本發明係涵蓋式(I)、(I')及(I")化合物之所有幾何與光學異構物及其混合物，包括外消旋物。互變異構物及其混合物亦構成本發明之一方面。

本發明之較佳化合物，包括：

3-苯甲醯基-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-丁氧基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

1-(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)乙酮，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-第三-丁基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二甲苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

3-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(3-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(甲磺醯基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二乙胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-丙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]

十一烷，

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

1-[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]乙酮，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-第三-丁基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二氯苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

[3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯

基]-二乙胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-苯甲醯基-9-(2-丙氧苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-苯甲醯基-9-[2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-丙氧苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡咔-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-5-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-苯甲醯基-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒吡-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒吡-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

3-苯甲醯基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-[(5-氯基-2-噻吩基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(3-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3-苯氧基-2-噻吩基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-2-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-甲基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(1-氧化吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苄基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-(喹啉-2-基羰基)-2,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基]羰基}喹啉，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-{[7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基]羰基}喹啉，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬

烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[2-(苄氧基)苄基]-7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十

一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1-氧化異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹喏啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[3-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-甲基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(環丙基甲氧基)苄基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[1-(2-異丁氧基苯基)乙基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一，

3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-{2-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-(2-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[2-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-[2-(1,1,2,2-四氟基乙氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基羰基}苯磺醯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-3-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧

醯胺，

N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基乙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-2-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,6-二氯吡啶-4-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-2,1,3-苯并噻二唑-4-基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-苯氧基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基環丙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-苄基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-環己基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(第三-丁基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}甘胺酸乙酯，

N-環戊基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,4-二氯苄基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

4-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯，

3-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺

基)苯甲酸乙酯，

N-(3-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[2-(4-乙基苯基)乙基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-異丙基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3-氰基苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,6-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3,4-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3,5-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-

羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷-2-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(2-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-羧醯胺，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(苯磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(苄基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(異丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈，

3-[(2,5-二甲氧基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲氧苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-硝基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

7-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-異丙基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-8-基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(4-第三-丁基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

N-(4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯基)乙醯胺，

3-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-羥基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}噻吩-2-羧酸甲酯，

3-{[4-(2-呋喃基)苯基]磺醯基}-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸，

4-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯甲酸，

2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸，

(2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸，

(3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸，

[{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}(苯基)胺基]醋酸，

5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}噻吩-2-羧酸，

(2E,4E)-6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己-2,4-二烯酸，

6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己酸，

4'-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}聯苯基-4-羧酸，

(3-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯基)醋酸，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}-1H-吡唑-5-羧酸，

{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮乙氧基}醋酸，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(2-甲氧基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(第三-丁基硫基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3,5-二乙氧基吡啶-4-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(2-{[9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

3-[2-(烯丙氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[3-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(4-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(4-甲基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(4-第三-丁基苯氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(2,4-二氯苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[(2-氟苯基)硫基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[2-(烯丙氧基)苄基]-7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(2-{[7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(吡啶-3-基氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-[2-(烯丙氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-[3-(苄氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(2-{[2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(吡啶-3-基氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-[2-(烯丙氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[3-(苄氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(4-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(2,4-二氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷，

2-(2-{[2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[2-(烯丙氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[3-(苄氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-{[8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(3-甲基丁氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-氟苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-氯基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯磺醯胺，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[4-氯基-2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}菸鹼醯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,4-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-[(4-氯苄基)磺醯基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-丁氧基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

1-(4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)乙酮，

2-(4-乙基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉，

2-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,3-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,3-二甲苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

N,N-二乙基-4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]

羰基}苯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉，

2-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{2-[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺，

2-[(2-氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二

氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)

二甲胺，

2-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3-氯基-4-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲氧基-3-噻吩基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-丁氧基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

1-(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)乙酮，

8-(4-乙基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉，

8-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-第三-丁基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二甲苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

N,N-二乙基-4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-氯基異菸鹼醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉，

8-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{2-[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺，

8-[(2-氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(4-氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-噻吩基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

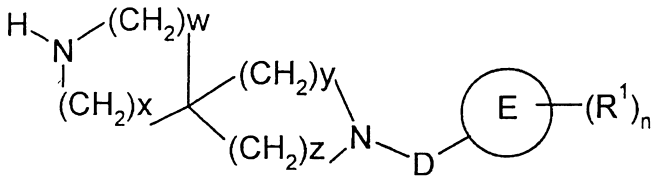
2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

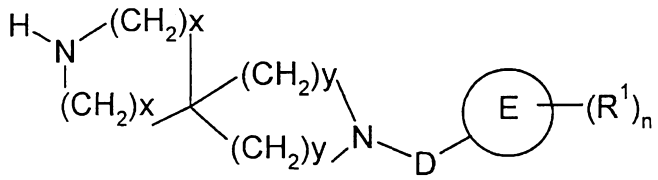
根據本發明，其亦提供一種製備式(I)、(I')及(I'')化合物之方法，其包括：

(a) 使式 (II) 化合物：



(II)

其中 R^1, n, D, E, W, X, y 及 z 均如式 (I) 或 (I') 中之定義，或為其經保護之衍生物，或使式 (II') 化合物



(II')

其中 R^1, n, D, E, x 及 y 均如式 (I'') 中之定義，或為其經保護之衍生物，

與式 (III) 化合物反應：

A-B-LG

(III)

其中 A 與 B 均如式 (I)、(I') 或 (I'') 中之定義，或為其經保護之衍生物，且 LG 為脫離基，或

(b) 關於式 (I)、(I') 或 (I'') 化合物，其中 R^4 為 N，且 R^5 為 C=O，係使如上文定義之式 (II) 或 (II') 化合物與式 (IV) 化合物反應：

AN=C=O (IV)

其中 A 係如式 (I)、(I') 或 (I'') 中之定義，或為其經保護之衍生物，及視情況在 (a) 或 (b) 之後：

- 移除任何保護基，

• 形成藥學上可接受之鹽。

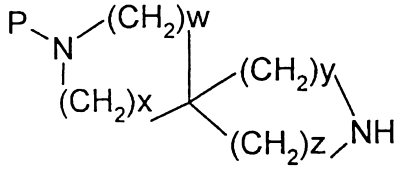
當B為基團R^4-R^5，其中R^4為一個鍵結，而R^5為C=O時，則基團LG較佳為OH。反應可於鹼存在下，譬如DIEA，在適當溶劑中，譬如NMP，與HBTU進行。

當B為基團R^4-R^5，其中R^4為O或一個鍵結，且R^5為C=O或SO_2時，則基團LG較佳為Cl。

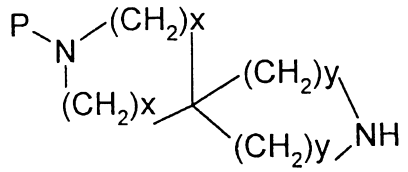
當B為基團R^4-R^5，其中R^4為N，且R^5為SO_2，則基團LG較佳為Cl。

式(II)或(II')化合物與式AN=C=O異氰酸酯之反應，可於適當溶劑存在下，在適當溫度(譬如室溫)下進行。

式(II)或(II')化合物可藉由個別式(V)或(V')化合物

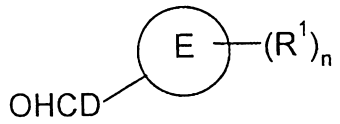


(V)



(V')

其中w、x、y及z均如式(I)、(I')或(I'')中之定義，且P為保護基，與式(VI)醛化合物之反應而製成：



(VI)

其中E、R^1及n均如式(I)、(I')或(I")中之定義，或為其經保護之衍生物，且D為烷基或一個鍵結。反應可於$NaB(OAc)_3H$存在下，在DMF/HOAc中，於環境溫度下進行。保護基P係適當地為譬如CO_2Bu^t之基團。

熟諳此藝者應明瞭的是，於本發明方法中，在起始試劑或中間化合物中之某些官能基，譬如羥基或胺基，可能必須藉由保護基保護。因此，式(I)、(I')及(I")化合物之製備，於適當階段下，可涉及移除一或多個保護基。官能基之保護與去除保護係完整地描述於"有機化學上之保護基"中，由J.W.F. McOmie編輯, Plenum出版社(1973)，與"有機合成上之保護基"中，第2版, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)。

上文式(I)、(I')及(I")化合物可被轉化成其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，較佳為鹼性加成鹽，譬如鈉、鉀、鈣、鋁、鋰、鎂、鋅、苄星(benzathine)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、丁三醇胺或普魯卡因，或酸加成鹽，譬如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

式(I)、(I')及(I")化合物具有作為醫藥之活性，特別是作為化學細胞活素受體(尤其是CCR8)活性之調制劑，並可在人類與非人類動物中用於治療處理(治療或預防)因化學細胞活素之過度或調節不良生產而更為惡化或造成之症狀/疾病。此種症狀/疾病之實例，包括：

(1) **(呼吸道)**阻塞氣道疾病，包括慢性阻塞肺病(COPD)，氣喘，譬如枝氣管、過敏性、內因性、外因性及粉塵氣喘，特別是慢性或痼疾氣喘(例如晚期氣喘與氣道高回應性)、枝氣管炎，急性、過敏性、萎縮性鼻炎，與慢性鼻炎，包括乾酪狀鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾性鼻炎及藥性鼻炎，膜性鼻炎，包括浮膜性、纖維蛋白性與假膜性鼻炎及腺病性鼻炎，季節性鼻炎，包括神經性鼻炎(乾草熱)與血管運動神經性鼻炎，肉狀瘤病、農民肺及相關疾病、纖維性肺及自發性間質性肺炎，

(2) **(骨頭與關節)**痛風、風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病(包括關節黏連脊椎炎、牛皮癬關節炎及賴透氏疾病)、Behcet氏疾病、Sjogren氏徵候簇及系統硬化，

(3) **(皮膚)**瘙癢病、硬皮病、耳炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及其他濕疹性皮炎、皮脂漏性皮膚炎、扁平苔蘚、天疱瘡、大泡性天疱瘡、大泡性表皮鬆懈、蕁麻疹、皮血管炎、脈管炎、紅斑、皮膚嗜伊紅血球過多、葡萄膜炎、簇狀禿髮與春季結合膜炎、狼瘡，

(4) **(胃腸道)**腹腔疾病、直腸炎、嗜伊紅胃腸炎、著色性蕁麻疹，炎性腸疾病，譬如克隆氏病、潰瘍性結腸炎、迴腸炎及腸炎，食物相關之過敏反應，其具有距腸遙遠之作用，例如偏頭痛、鼻炎及濕疹，

(5) **(中樞與末梢神經系統)**神經變性疾病與癡呆病症，例如阿耳滋海默氏疾病、肌萎縮性側索硬化及其他運動神經元疾病、Creutzfeldt-Jacob氏疾病及其他朊病毒疾病、HIV腦病(AIDS癡呆症複徵)、亨丁頓氏疾病、額骨與顳骨癡呆症、Lewy體癡呆症及血管癡呆症，多神經病，例如Guillain-Barre徵候簇、慢性炎性髓鞘脫失多數神經根神經病、多病灶運動神經神經病、神經叢病，CNS髓鞘脫失，例如多發性硬化、急性散佈性/出血性腦脊髓炎及亞急性硬化性全腦炎，神經肌肉病症，例如重症肌無力與Lambert-Eaton徵候簇，脊髓病症，例如熱帶痙攣性下身輕癱與全身僵硬徵候簇：副贅瘤徵候簇，例如小腦退化與腦脊髓炎、CNS損傷、偏頭痛、中風及矯正體疾病，譬如腦膜炎，

(6) **(其他組織與系統疾病)**肝炎、脈管炎、脊椎關節病、陰道炎、絲球體性腎炎、肌炎、動脈粥瘤硬化、後天免疫不全徵候簇(AIDS)、紅斑性狼瘡、系統性狼瘡、紅斑、橋本氏病、第I型糖尿病、腎病徵候簇、嗜伊紅血球過多筋膜炎、高IgE徵候簇、麻風結節與自發性血小板減少性紫斑病、手術後黏連物與敗血病，

(7) **(同種移植與異種移植排斥)**例如在腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚及角膜移植後之急性與慢性，及慢性移植物對宿主疾病，

(8) 癌症、癌瘤及腫瘤轉移，包括膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺及皮膚，尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)、惡性黑色素瘤、前列腺癌及鱗狀肉瘤。淋巴樣血統之造血腫瘤，包括急性淋巴球白血病、B細胞淋巴瘤與Burketts淋巴瘤、Hodgkins淋巴瘤、急性淋巴胚細胞白血病。髓樣血統之造血腫瘤，包括急性與慢性骨髓性白血病及前骨髓細胞白血病。間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤，及其他腫瘤，包括黑色素瘤、精細胞瘤、四癌瘤、神經胚細胞瘤及神經膠質瘤，

(9) 由於免疫系統之一般失衡所造成，且造成增加異位炎性反應之所有疾病，

(10) 膽囊纖維變性，於心臟、腦部、末梢四肢及其他器官中之再灌注傷害，

(11) 灼傷與慢性皮膚潰瘍，

(12) 生殖疾病(例如排卵、月經與移植、早產、子宮內膜組織異位形成之病症)，

(13) 血栓形成，

(14) 傳染性疾病，譬如HIV感染，及其他病毒感染、細菌感染。

因此，本發明係提供如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，於治療上之用途。

較佳情況是，本發明化合物係用以治療其中化學細胞活

素受體歸屬於CC化學細胞活素受體亞族群之疾病，更佳情況是此標的化學細胞活素受體為CCR8受體。

可以本發明化合物治療之特定症狀為氣喘、鼻炎與炎性皮膚病症，其中有提升之1-309、TARC或MDC含量之疾病。本發明化合物較佳係用以治療氣喘與鼻炎，尤其是氣喘。

於進一步方面，本發明係提供如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療。

於又進一步方面，本發明係提供如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療其中化學細胞活素受體活性特別是CCR8活性之調制係為有益之人類疾病或症狀。

就本專利說明書而論，"治療"一詞亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"兩術語應據此解釋。

本發明又進一步提供一種治療化學細胞活素所媒介疾病之方法，其中化學細胞活素係結合至化學細胞活素(尤其是CCR8)受體，其包括對病患投予治療上有效量之式(I)、(I')或(I")化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明亦提供一種在患有或處於疾病危險下之病患中治療呼吸道疾病譬如氣喘與鼻炎尤其是氣喘之方法，其包括對病患投予治療上有效量之如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

對上述治療用途而言，所投予之劑量當然係隨著所採用

之化合物、投藥模式、所要之治療及所顯示之病症而改變。

式(I)、(I')或(I")化合物及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物可獨自使用，但通常係以醫藥組合物之形式投藥，其中式(I)、(I')或(I")化合物/鹽/溶劑合物(活性成份)係伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。依投藥模式而定，此醫藥組合物較佳係包含0.05至99%w(重量百分比)，更佳為0.05至80%w，又更佳為0.10至70%w，且又更佳為0.10至50%w活性成份，所有重量百分比均以全部組合物為基準。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明進一步提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包括將如前文定義之式(I)、(I')或(I")化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

醫藥組合物可以局部方式投藥(例如對肺臟及/或氣道，或對皮膚)，以溶液、懸浮液、七氟基烷氣溶膠及乾粉配方之形式，或以系統方式，例如以片劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒之形式藉口服投藥，或以溶液或懸浮液之形式藉非經腸投藥，或藉皮下投藥，或以栓劑之形式藉直腸投藥，或以經皮方式。本發明化合物較佳係以口服方式投藥。

本發明進一步關於組合療法，其中本發明化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或包含式(I)、(I')或(I")化合物之醫藥組合物或配方，係與療法及/或藥劑同時或相繼投

藥，該療法及/或藥劑係治療任一種氣喘、過敏性鼻炎、癌症、COPD、風濕性關節炎、牛皮癬、炎性腸疾病、骨關節炎或骨質疏鬆症。

特定言之，對於治療炎性疾病、風濕性關節炎、牛皮癬、炎性腸疾病、COPD、氣喘及過敏性鼻炎，本發明化合物可與藥劑併用，譬如TNF-α抑制劑，譬如抗TNF單株抗體(譬如瑞米卡得(Remicade)、CDP-870及D_2E_7)與TNF受體免疫球蛋白分子(譬如恩布瑞爾(Enbrel)®)、非選擇性COX-1/COX-2抑制劑(譬如吡氧胺(piroxicam)、二可吩拿克(diclofenac)，丙酸類，譬如那丙新(naproxen)、弗必普吩(flubiprofen)、菲諾丙吩(fenoprofen)、酮基丙吩(ketoprofen)及異丁苯丙酸(ibuprofen)，滅酸酯類，譬如甲滅酸、吲哚美薩辛(indomethacin)、沙林達克(sulindac)、炎爽痛(apazone)，吡唑哼類，譬如苯基保泰松(phenylbutazone)，柳酸鹽，譬如阿斯匹靈)、COX-2抑制劑(譬如美氧胺(meloxicam)、塞拉庫西比(celecoxib)、羅費庫西比(rofecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)及依托庫西比(etoricoxib))、低劑量胺甲喋呤、列呋諾醯胺(lefunomide)、西列松奈得(ciclesonide)、羥氯喹、d-青霉胺、歐蘭諾吩(auranofin)或非經腸或口服金。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與白三烯素生物合成抑制劑、5-脂肪氧化酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧化酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，譬如吉留通(zileuton)、ABT-761、吩留通(fenleuton)、提波沙林(tepoxalin)、Abbott-79175、Abbott-85761、N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺類、2,6-二-第三-

丁基酚腙，甲氧基四氫哌喃，譬如 Zeneca ZD-2138、化合物 SB-210661，吡啶基取代之 2-氰基萘化合物，譬如 L-739,010，2-氰基喹啉化合物，譬如 L-746,530，吲哚與喹啉化合物，譬如 MK-591、MK-886 及 BAY x 1005。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與白三烯素 LTB_4、LTC_4、LTD_4 及 LTE_4 之受體拮抗劑，選自包括酚噻吩-3-酮，譬如 L-651,392，甲脒基化合物，譬如 CGS-25019c，苯并草胺，譬如翁塔唑斯特 (ontazolast)，苯羧醯亞胺醯胺，譬如 BILL 284/260，及化合物，譬如雜呋路卡斯特 (zafirlukast)、阿布路卡斯特 (ablukast)、蒙帖路卡斯特 (montelukast)、普朗路卡斯特 (pranlukast)、勃路卡斯特 (verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、衣拉路卡斯特 (iralukast)(CGP 45715A) 及 BAY x 7195。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與 PDE4 抑制劑，包括異構重組 PDE4D 之抑制劑。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與抗組胺藥 H_2 受體拮抗劑，譬如西替利哄 (cetirizine)、羅拉他汀 (loratadin)、迪羅拉塔定 (desloratadine)、非克索吩拿定 (fexofenadine)、阿斯特米唑 (astemizole)、阿皆拉斯汀 (azelastine) 及氯苯吡胺 (chlorpheniramine)。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與胃保護 H_2 受體拮抗劑。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與 α_1.- 及 α_2.- 腎上腺素受體催動劑血管緊縮劑擬交感劑，譬如氫化脫氧麻黃鹼、苯腎上腺素、苯丙醇胺、假麻黃鹼、萘唑啉

(naphazoline)鹽酸鹽、氧基美塔唑啉(oxymetazoline)鹽酸鹽、四氫苄唑啉鹽酸鹽、丁苄唑啉鹽酸鹽及乙基去甲腎上腺素鹽酸鹽。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與抗膽鹼能劑，譬如溴化依普拉搓品(ipratropium bromide)、溴化提歐多平(tiotropium bromide)、溴化奧克西搓品(bromide oxitropium)、皮瑞吉平(pirenzepine)及帖連吉平(telenzepine)。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與β_1-至β_4-腎上腺素受體催動劑，譬如間丙特瑞醇(metaproterenol)、異丙基腎上腺素、異丙腎上腺素、舒喘寧(albuterol)、\羥甲第三丁腎上腺素(salbutamol)、弗莫特醇(formoterol)、沙美特醇(salmeterol)、間羥第三丁腎上腺素(terbutaline)、間羥異丙腎上腺素、必托特醇(bitolterol)甲烷磺酸鹽及吡丁特醇(pirbuterol)，或甲基蒼耳素(xanthanine)，包括茶鹼與胺基非林，可洛莫葛來酸鈉或蠅蕈鹼受體(M1、M2及M3)拮抗劑。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與似胰島素生長因子類型I(IGF-1)擬似物。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與具有降低系統副作用之吸入類皮質糖，譬如潑尼松、氫化潑尼松、氟尼梭來、丙酮化氟羥脫氫皮甾醇、二丙酸氯地米松、布蝶松化物、丙酸福路替卡松(fluticasone propionate)及糠酸莫美塔松。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與間質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑，意即基質溶素、膠原酶及明膠酶，以

及聚集酶，尤其是膠原酶-1 (MMP-1)、膠原酶-2 (MMP-8)、膠原酶-3 (MMP-13)、基質溶素-1 (MMP-3)、基質溶素-2 (MMP-10)與基質溶素-3 (MMP-11)及MMP-12。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與化學細胞活素受體功能之其他調制劑，譬如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(關於C-C族群)、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及CXCR5(關於C-X-C族群)及CX_3CR1，關於C-X_3-C族群。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與抗病毒劑，譬如維拉西普特(Viracept)、AZT、阿西環維爾(aciclovir)及發西環維爾(famciclovir)，及防腐化合物，譬如威仁特(Valant)。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與心血管藥劑，譬如鈣通道阻斷劑，脂質降低劑，譬如制菌素、纖維酸酯，β-阻斷劑、Ace抑制劑、血管收縮素-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與CNS劑，譬如抗抑鬱劑(譬如色他林(sertraline))，抗巴金生氏病藥物(譬如地普瑞尼(deprenyl)、L-dopa、瑞奎伯(requip)、米拉佩斯(mirapex)，MAOB抑制劑，譬如些列精(selegine)與瑞沙吉林(rasagiline)，comP抑制劑，譬如塔斯馬(Tasmar)、A-2抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼催動劑、多巴胺催動劑及神經元氧化氮合成酶之抑制劑)，及抗阿耳滋海默氏藥物，譬如多臭佩吉(donepezil)、塔克林(tacrine)、COX-2

抑制劑、丙戊飛林(propentofylline)或美脫風臭特(metryfonate)。

本發明又再進一步關於併用本發明化合物與(i)類胰肮酶抑制劑，(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑，(iii)間白血球活素轉化酶(ICE)抑制劑，(iv)IMPDH抑制劑，(v)黏連分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑，(vi)組織蛋白酶，(vii)MAP激酶抑制劑，(viii)葡萄糖-6磷酸鹽脫氫酶抑制劑，(ix)激肽-B_1-與B_2-受體拮抗劑，(x)抗痛風劑，例如秋水仙素，(xi)黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如異嘌呤醇，(xii)促尿酸排泄劑，例如羧苯磺胺(probenecid)、沙芬吡宗(sulfinpyrazone)及苯并溴阿酮(benzbromarone)，(xiii)生長激素促分泌素，(xiv)轉變生長因子(TGFβ)，(xv)血小板衍生之生長因子(PDGF)，(xvi)成纖維細胞生長因子，例如鹼性成纖維細胞生長因子(bFGF)，(xvii)粒性細胞巨噬細胞菌落刺激因子(GM-CSF)，(xviii)辣椒素乳膏，(xix)速激肽NK_1與NK_3受體拮抗劑，選自包括NKP-608C、SB-233412(塔尼坦特(talnetant))及D-4418，(xx)彈性蛋白酶抑制劑，選自包括UT-77與ZD-0892，(xxi)TNFα轉化酶抑制劑(TACE)，(xxii)引致之氧化氮合成酶抑制劑(iNOS)，或(xxiii)表現於TH2細胞上之化學吸引劑受體-同系分子(CRTH2拮抗劑)。

本發明化合物亦可併用骨質疏鬆症劑，譬如羅洛西吩(roloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)、拉索西吩(Lasofoxifene)或發索美斯(fosomax)，與免疫抑制劑，譬如FK-506、雷帕霉素、環孢素、硝基脒唑硫嘌呤及胺甲喋呤。

本發明化合物亦可與治療骨關節炎之現有治療劑併用。

欲被使用於組合中之適當藥劑，包括標準非類固醇消炎劑(後文NSAID)，譬如吡氧胺(piroxicam)、二可吩拿克(diclofenac)，丙酸類，譬如那丙新(naproxen)、弗必普吩(flubiprofen)、菲諾丙吩(fenoprofen)、酮基丙吩(ketoprofen)及異丁苯丙酸(ibuprofen)，滅酸酯類，譬如甲滅酸、吲哚美薩辛(indomethacin)、沙林達克(sulindac)、炎爽痛(apazone)，吡唑哼類，譬如苯基保泰松(phenylbutazone)，柳酸鹽，譬如阿斯匹靈，COX-2抑制劑，譬如塞拉庫西比(celecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)、羅費庫西比(rofecoxib)及依托庫西比(etoricoxib)，止痛劑與關節內療法，譬如皮質類固醇，及玻尿酸，譬如玻尿干(hyalgan)與新維斯克(synvisc)，及P2X7受體拮抗劑。

本發明化合物亦可與治療癌症之現有治療劑併用。欲被使用於組合中之適當藥劑，包括：

(i)抗增生/抗贅瘤藥物及其組合，如使用於醫療腫瘤學上者，譬如烷基化劑(例如順氯胺鉑、碳氯胺鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白血福恩(busulphan)及亞硝基脲)、抗代謝物(例如抗葉酸鹽，譬如氟基嘧啶，例如5-氟尿嘧啶，與提佳弗(tegafur)、瑞提崔斯得(raltitrexed)、胺甲喋呤、阿拉伯糖胞苷、羥基脲、真西塔賓(gemcitabine)及培克里他索(paclitaxel)(紅豆杉醇(Taxol®))、抗腫瘤抗生素(例如蒽環素，例如亞德里亞霉素、博來霉素、多克索紅菌素、道諾霉素、表紅菌素、依達紅菌素、絲裂霉素-C、達克汀霉素及光神霉素)、抗有絲分裂劑(例如長春花植物鹼，例如長春新鹼、長春花鹼、長春花素及威諾賓

(vinorelbine)，與類紅豆杉物質，例如紅豆杉醇與紅豆杉帖里(taxotere))，及拓樸異構酶抑制劑(例如表鬼臼脂素，例如衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)，阿姆薩素(amsacrine)、拓波提肯(topotecan)及喜樹鹼)，

(ii)細胞抑制劑，譬如抗雌激素(例如他摩西吩(tamoxifen)、托里米吩(toremifene)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)及碘氧吩(iodoxyfene))、雌激素受體向下調節劑(例如弗爾威斯傳(fulvestrant))、抗雄激素物質(例如二卡如醯胺(bicalutamide)、弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)及環丙氯地孕酮醋酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH催動劑(例如郭捨瑞林(goserelin)、留普瑞林(leuprorelin)及布捨瑞林(buserelin))、孕激素類(例如甲地孕酮醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole)、列特羅唑(letrozole)、玻拉唑(vorazole)及約克美斯烷(exemestane))，及5α-還原酶之抑制劑，譬如菲那史替來(finasteride)，

(iii)抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如馬利制菌素(marimastat)，與尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)，

(iv)生長因子功能抑制劑，例如一些抑制劑，包括生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗erbb2抗體搓史圖諸馬伯(trastuzumab)[Herceptin^{TM}]與抗erbb1抗體些圖西馬伯(Cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑，及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子族群之抑制劑(例如EGFR族群酪胺酸激酶抑制劑，譬如N-(3-氯基-4-氟苯

基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非汀尼伯(Gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(奧羅提尼伯(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯基-4-氟苯基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生之生長因子族群之抑制劑，及例如肝細胞生長因子族群之抑制劑，

(v)抗血管生成劑，譬如抑制血管內皮生長因子作用者(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝發西馬伯(bevacizumab)[Avastin™]，譬如在國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中所揭示之化合物)，及藉由其他機制發生作用之化合物(例如里諾醯胺(linomide)、整合素$\alpha v\beta 3$功能之抑制劑及制血管生成素)，

(vi)血管傷害劑，譬如風車子制菌素A4，與國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中所揭示之化合物，

(vii)反有意義療法，例如針對上文列示之標的者，譬如ISIS 2503、抗ras反有意義，

(viii)基因療法途徑，包括例如置換迷行基因，譬如迷行p53或迷行BRCA1或BRCA2之途徑，GDEPT(基因導引酶前體藥物療法)途徑，譬如使用胞嘧啶脫胺基酶、胸腺核苷激酶或細菌硝基還原酶，及增加病患對化學療法或放射療法之容許度之途徑，譬如多抗藥性基因療法，及

(ix)免疫療法途徑，包括例如增加病患腫瘤細胞之致免疫性之活體外與活體內途徑，譬如以細胞活素譬如間白血球活

素2、間白血球活素4或粒性細胞-巨噬細胞菌落刺激因子轉移感染，降低T-細胞能量之途徑，使用已轉染之免疫細胞之途徑，譬如細胞活素轉染之樹突細胞，使用細胞活素轉染之腫瘤細胞系之途徑，及使用抗遺傳性型抗體之途徑。

一般程序

^{1}H NMR與^{13}C NMR係被記錄在Varian Inova 400 MHz、Bruker Avance DRX 400或Varian Mercury-VX 300 MHz儀器上。氯仿-d (δ_H 7.27 ppm)、二甲亞碸-d_6 (δ_H 2.50 ppm)、乙腈-d_3 (δ_H 1.95 ppm)或甲醇-d_4 (δ_H 3.31 ppm)之中心吸收峰係作為內部參考使用。

管柱層析係使用矽膠(0.040-0.063毫米，Merck)進行。

LC-MS條件：

方法A：儀器Agilent 1100，管柱：Waters對稱性2.1 x 30毫米，C18 3.5微米，質量APCI，流率0.7毫升/分鐘，波長220毫微米，溶劑A：水+0.1% TFA，溶劑B：乙腈+0.1% TFA，梯度液5-95%/B 8分鐘，95% B 2分鐘，滯留時間(RT)係以分鐘記錄。

方法B：質譜儀-Finnigan TSQ700，具有電噴霧來源，以陽或陰離子模式操作。HP1050系統，在2.0毫升/分鐘下操作，200微升/分鐘分裂至ESI來源，使用254毫微米下之管線內HP1050單波長UV偵測器。

流動相

A)水0.1%甲酸；B)乙腈0.1%甲酸

梯度液

時間	流量	%A	%B
0.00	2.0	95	5
1.00	2.0	95	5
15.00	2.0	5	95
17.00	2.0	5	95
18.00	2.0	95	5
20.00	2.0	95	5

管柱-Higgins Clipeus C18 5微米 100 x 3.0毫米

方法C： 質譜儀-平台LCT，具有電噴霧來源，以陽離子模式操作。Waters 1525 1c泵，在1.0毫升/分鐘下操作，HTS PAL自動取樣器，100微升/分鐘分裂至ESI來源，使用254毫微米下之管線內Waters UV2488雙波長UV偵測器與Sedex ELS偵測。

流動相

A) 水0.1%甲酸；B) 乙腈0.1%甲酸

梯度液

時間	流量	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.00	1.0	95	5
15.00	1.0	5	95
20.00	1.0	5	95
22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

管柱- Higgins Clipeus C18 5微米 100 x 3.0毫米

方法D： 質譜儀-平台LCT，具有電噴霧來源，以陽離子模式操作。Waters 1525 1c泵，在2.0毫升/分鐘下操作，HTS PAL自動取樣器，200微升/分鐘分裂至ESI來源，使用254毫微

米下之管線內 Waters UV2488 雙波長 UV 偵測器，與 Sedex ELS 偵測。

流動相

A) 水 0.1% 甲酸；B) 乙腈 0.1% 甲酸

梯度液

時間	流量	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

管柱 - Waters Atlantis dC18 3 微米 4.6 x 20 毫米 IS 管柱

方法 E： Mass 光譜儀 - 平台 LC，具有電噴霧來源，以陽與陰離子模式操作。HP1100 系統，在 2.0 毫升/分鐘下操作，200 微升/分鐘分裂至 ESI 來源，使用管線內 HP1100 DAD 偵測與 SEDEX ELS 偵測。

流動相

A) 水 0.1% 甲酸；B) 乙腈 0.1% 甲酸

梯度液

時間	流量	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

管柱 -Luna 3u C18(2) 30x4.6 毫米

方法 F： 質譜儀 - 平台 ZQ，具有電噴霧來源，以陽與陰離

子模式操作。HP1100系統，在2.0毫升/分鐘下操作，200微升/分鐘分裂至ESI來源，使用管線內HP1100 DAD偵測與SEDEX ELS偵測。

流動相

A) 水0.1%甲酸；B) 乙腈0.1%甲酸

梯度液

時間	流量	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

管柱-Luna 3u C18 (2) 30x4.6毫米

逆相高壓液相層析法純化係使用無論是Genesis HPLC管柱(參考16R10985，100毫米x22.5毫米)，含有C18-7微米120A矽膠；或Purospher STAR (50毫米x21.2毫米)，含有C18 5微米進行，溶劑A：水+0.1% TFA，溶劑B：乙腈+0.1% TFA，流量：15毫升/分鐘。

除非另有述及，否則起始物質為市購而得。所有溶劑與市售試劑為實驗室級，且以剛收到時之情況使用。

使用下列縮寫：

HBTU = 六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓

DIEA = N,N-二異丙基乙胺

NMP = 1-N-甲基-2-四氫吡咯酮

化合物係根據ACD命名軟體(版本ACD/Labs 6.00(建立

6.06/2002 年 6 月 11 日) 命名。

【實施方式】

製備程序

實例 1：

3-苯甲醯基-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

a) 9-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯

將 3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯 (3.44 毫莫耳，1.00 克)、苯甲酸 (3.44 毫莫耳，0.42 克)、DIEA (6.88 毫莫耳，1.18 毫升) 及 HBTU (3.44 毫莫耳，1.31 克)，在 NMP (5 毫升) 中混合，並於室溫下激烈攪拌 1 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取混合物。急驟式層析，提供標題化合物 (0.94 克，76%)。

APCI-MS m/z： 303.2, 359 [MH+]

b) 3-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

將 9-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯 (3.69 毫莫耳，1.32 克) 在三氟醋酸 (CH_2Cl_2 中之 10%) 中攪拌 3 小時。移除溶劑，並使其餘殘留物溶於甲醇中，且裝填至 SCX 管柱上。將標題化合物以甲醇中之氨溶離，為自由態胺 (0.99 克，>100%)。

APCI-MS m/z： 259 [MH+]

c) 3-苯甲醯基-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

使 3-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷 (0.031 毫莫耳，8.0 毫克) 溶於 NMP (300 微升) 中，並添加醋酸 (60 微升)、2-乙氧基苯甲醛 (0.062 毫莫耳，8.7 微升) 及 $NaCNBH_3$ / 樹脂 (0.062 毫莫

耳，15.0毫克）。使混合物振盪1小時。濾出樹脂，並藉預備之HPLC獲得純標題化合物(8.0毫克，66%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.64 (brs, 1H), 7.53-7.27 (m, 7H), 7.02 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.29 (brs, 2H), 4.12 (brd, 2H), 3.8-3.3 (brm, 4H), 3.3-3.1 (brm, 2H), 2.9-2.7 (brm, 2H), 2.1-2.0 (brt, 2H), 1.85-1.80 (brd, 2H), 1.7-1.4 (brm, 4H), 1.44 (brt, 3H).

APCI-MS m/z： 393 [MH+]

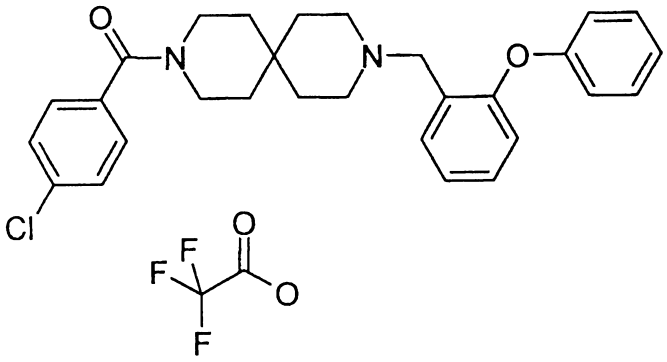
下列化合物係根據用於實例1之一般程序製成。

3-苯甲醯基-9-(2-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.64 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.05 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.27 (brs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (brs, 2H), 3.5-3.3 (brm, 4H), 2.9-2.7 (brm, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.85-1.80 (brd, 2H), 1.7-1.4 (brm, 4H).

APCI-MS m/z： 379 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 7H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.05 (d, J = 14.6

Hz, 2H), 1.85-1.40 (m, 6H)

APCI-MS m/z： 475/477 (3： 1)[MH+]

3-苯甲醯基-9-(3-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.61 分鐘, m/z 380 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-[3-(三氟甲基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MSRT： 4.08 分鐘, m/z 417 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(3,5-二甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.79 分鐘, m/z 409 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(3-甲苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.77 分鐘, m/z 364 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(3-氯苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.80 分鐘, m/z 383 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(3-氟基-2-甲苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.77 分鐘, m/z 381 (MH^+)

3-[2-(烯丙氧基)苄基]-9-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.05 分鐘, m/z 405 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-[3-(三氟甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.21 分鐘, m/z 433 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(2-氟基-5-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.64 分鐘, m/z 397 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(4-氟基-3-甲苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.89 分鐘, m/z 381 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.54 分鐘, m/z 455 (MH^+)

3-苯甲醯基-9-(5-溴基-2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.30 分鐘, m/z 471 (MH^+)

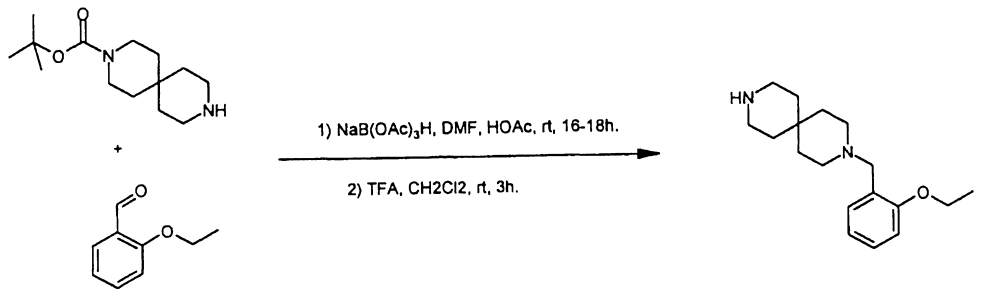
3-苯甲醯基-9-(3-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 3.90 分鐘, m/z 393 (MH^+)

實例2：

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

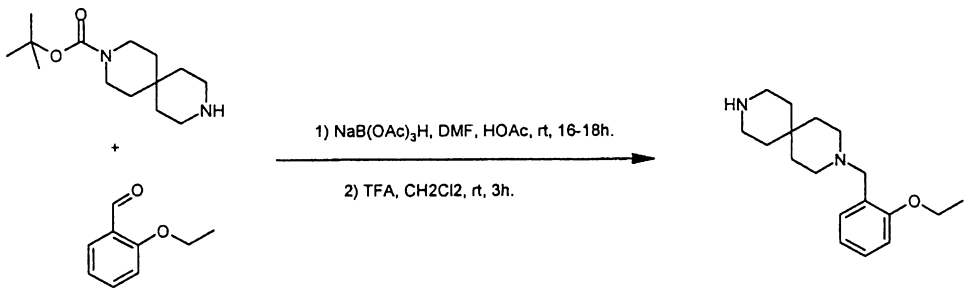
圖式1



a) 3-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

於室溫下，將3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯(0.75克，2.9毫莫耳)、2-乙氧基苯甲醛(0.646克，4.3毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.23克，5.8毫莫耳)，在DMF(16毫升)與醋酸(4.5毫升)中攪拌16小時。將反應混合物以水(20毫升)稀釋，並以飽和Na_2CO_3將pH值調整至8-9。將產物以EtOAc萃取，以水洗滌，脫水乾燥，及蒸發溶劑。使所形成之物質溶於二氯甲烷(30毫升)中，並添加TFA(3毫升)。將溶液於室溫下攪拌3小時。在蒸發後，使殘留物溶於MeOH中，並吸附至SCX樹脂上。將產物以MeOH中之10%氨溶離，並蒸發濾液，而得標題化合物(664毫克，79%)。

圖式2

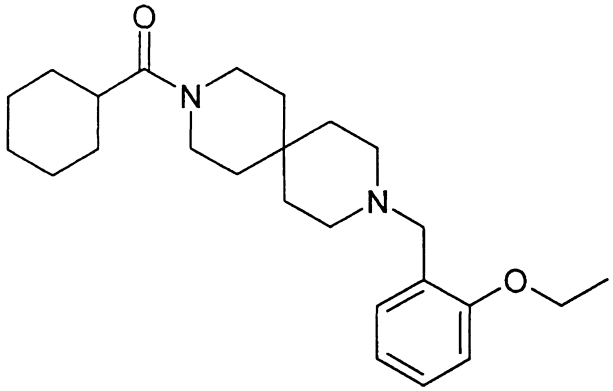


b) 3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

將3-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(1.0當量)、4-乙基苯甲酸(1.2當量)、DIEA(2.3當量)及HBTU(1.0當量)在NMP(370微升)中混合，並於室溫下激烈攪拌18小時。藉預備之HPLC獲得純標題化合物。

LC-MS(方法A) RT：4.50分鐘, m/z 421 (MH^+)

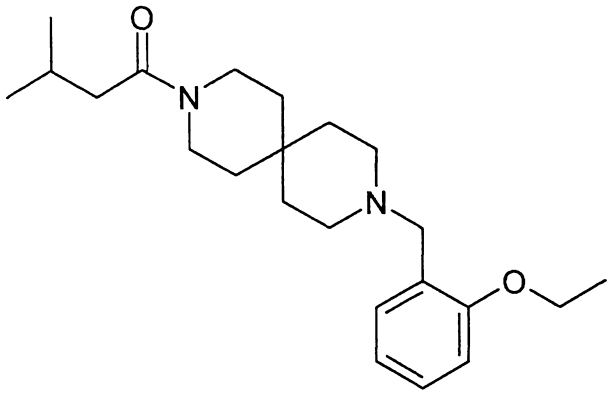
下列化合物係根據用於實例2之一般程序製成。



3-(環己羰基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.62-3.12 (m, 8H), 2.63 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.83-1.60 (m, 9H), 1.51-1.22 (m, 10H)

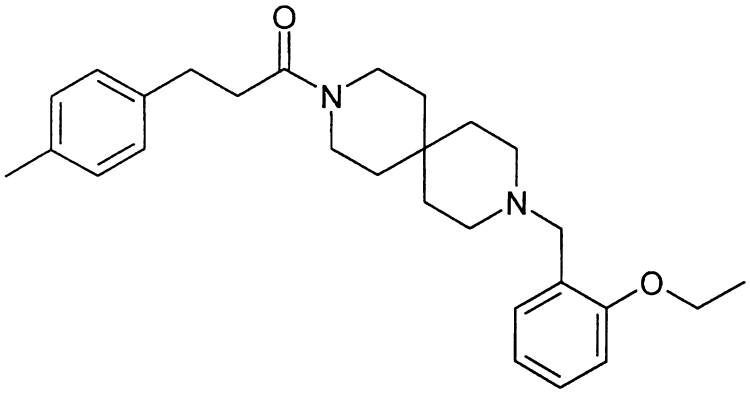
APCI-MS m/z： 400 [MH+]



3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-甲基丁醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62-3.12 (m, 8H), 2.28 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.45 (m, 5H), 0.96 (m, 6H)

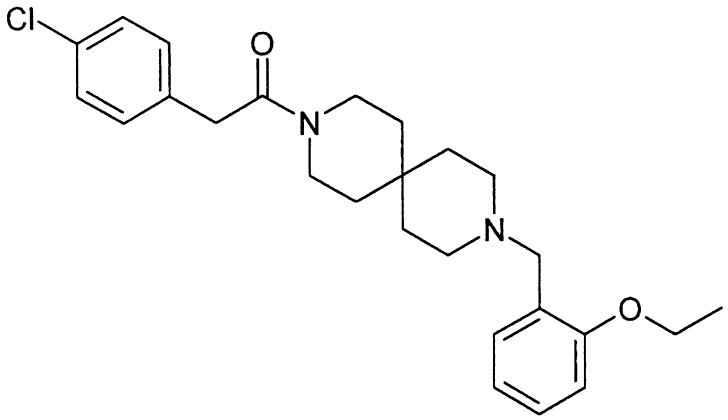
APCI-MS m/z： 373 [MH+]



3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(4-甲基苯基)丙醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20-7.03 (m, 6H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70-3.06 (m, 8H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.32 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 3H), 1.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 1H)

APCI-MS m/z： 435 [MH+]



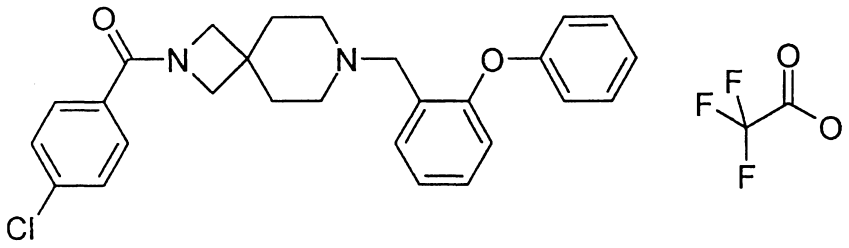
3-[(4-氯苯基)乙醯基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3,42-3.17 (m, 6H), 1.98

(d, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 1H)

APCI-MS m/z： 441 [MH+]

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷三氟醋酸鹽



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (app d, 2H), 4.25 (s, 1/2x2H), 4.14 (s, 1/2x2H), 4.02 (s, 1/2 x2H), 3.92 (s, 1/2x2H), 3.27-3.06 (m, 2H), 2.27 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.09-1.94 (m, 2H)

APCI-MS m/z： 447/449 (3： 1)[MH+]

3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.78 分鐘, m/z 428 (MH^+)

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.32 分鐘, m/z 436 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.35 分鐘, m/z 469 (MH^+)

3-(4-丁氧基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.96分鐘, m/z 465 (MH^+)

1-(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)乙酮三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：3.81分鐘, m/z 435 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.00分鐘, m/z 444 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.89分鐘, m/z 485 (MH^+)

3-(4-第三-丁基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.96分鐘, m/z 449 (MH^+)

4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：3.90分鐘, m/z 418 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.56分鐘, m/z 473 (MH^+)

3-(2,3-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.46分鐘, m/z 461 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.04分鐘，m/z 423 (MH^+)

3-(2,3-二甲苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.29分鐘，m/z 421 (MH^+)

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.34分鐘，m/z 427 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.21分鐘，m/z 407 (MH^+)

3-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.69分鐘，m/z 461 (MH^+)

3-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：3.82分鐘，m/z 453 (MH^+)

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.55分鐘，m/z 461 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS（方法A）RT：4.51分鐘，m/z 451 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.90分鐘, m/z 485 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.53分鐘, m/z 443 (MH^+)

3-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：3.97分鐘, m/z 453 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.42分鐘, m/z 443 (MH^+)

(3-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.22分鐘, m/z 436 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(甲磺醯基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：3.66分鐘, m/z 471 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.02分鐘, m/z 423 (MH^+)

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二乙胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.24分鐘, m/z 464 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-丙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.81 分鐘, m/z 435 (MH^+)

3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.74 分鐘, m/z 428 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MSRT： 4.56 分鐘, m/z 461 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.60 分鐘, m/z 461 (MH^+)

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.23 分鐘, m/z 444 (MH^+)

3-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.46 分鐘, m/z 441 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 4.43 分鐘, m/z 490 (MH^+)

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.97 分鐘, m/z 498 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二

氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.88分鐘，m/z 531 (MH^+)

1-[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]乙酮三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.42分鐘，m/z 497 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.01分鐘，m/z 483 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.58分鐘，m/z 506 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.88分鐘，m/z 519 (MH^+)

3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.51分鐘，m/z 480 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-第三-丁基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.41分鐘，m/z 511 (MH^+)

4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.52分鐘，m/z 480 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-3,9-二氮螺

[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：7.18分鐘, m/z 540 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二氯苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.99分鐘, m/z 523 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.61分鐘, m/z 485 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.84分鐘, m/z 483 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.88分鐘, m/z 489 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.77分鐘, m/z 469 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.41分鐘, m/z 515 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.01分鐘, m/z 513 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十

一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.35分鐘, m/z 547 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.03分鐘, m/z 505 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.68分鐘, m/z 489 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.57分鐘, m/z 515 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.92分鐘, m/z 505 (MH^+)

[3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.85分鐘, m/z 498 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.60分鐘, m/z 485 (MH^+)

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]-二乙胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.83分鐘, m/z 526 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十

一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.39分鐘, m/z 490 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.07分鐘, m/z 523 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.10分鐘, m/z 523 (MH^+)

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.84分鐘, m/z 506 (MH^+)

實例：3

3-苯甲醯基-9-(2-丙氧苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

a) 2-丙氧基苯甲醛

於柳醛(0.82毫莫耳，87微升)在DMF(250微升)中之溶液內，添加NaH(60%，0.85毫莫耳，34毫克)。逐滴添加1-溴丙烷(0.85毫莫耳，94微升)，並將混合物攪拌4小時。使混合物於水與EtOAc之間作分液處理，並洗滌有機層，及蒸發，留下標題化合物(89毫克，66%)，具有純度80%。

APCI-MS m/z：165 [MH+]

b) 3-苯甲醯基-9-(2-丙氧苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

使3-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(0.062毫莫耳，16毫克)溶於NMP(400微升)與醋酸(200微升)中，添加2-丙氧基苯甲醛(0.124毫莫耳)與$NaCNBH_3$/樹脂(0.124毫莫耳，30毫克)。使

混合物振盪1小時。濾出樹脂，並藉預備之HPLC獲得純標題化合物(8毫克，32%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.64 (brs, 1H), 7.53-7.36 (m, 7H), 7.04 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.31 (brs, 2H), 4.10 (brd, 2H), 3.8-3.1 (brm, 6H), 2.9-2.7 (brm, 2H), 2.1-2.0 (brt, 2H), 1.90-1.80 (brd4H), 1.7-1.4 (brm, 4H), 1.05 (brt, 3H).

APCI-MS m/z： 407 [MH+]

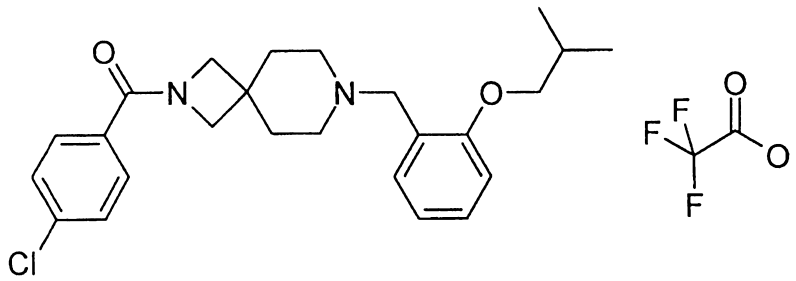
下列化合物係根據用於實例3之一般程序製成。

3-苯甲醯基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.59 (brs, 1H), 7.55-7.35 (m, 7H), 7.04 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.8-2.7 (brm, 10H), 2.2-2.0 (brm, 3H), 1.82 (brd, 2H), 1.7-1.4 (brm, 4H), 1.06 (brd, 6H).

APCI-MS m/z： 421 [MH+]

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷三氟醋酸鹽



^{1}H NMR (400 MHz, ,CD_3OD) δ 7.66 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (app d, 2H), 4.24 (s, 1/2 x2H), 4.12 (s, 1/2x2H), 4.03 (s, 1/2x2H), 3.91 (s, 1/2x2H), 3.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.16 (五重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H),

1.08 (app t, 6H)

APCI-MS m/z： 427/429 (3： 1)[MH+]

實例：4

3-苯甲醯基-9-[2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

a) 2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苯甲醛

於柳醛(0.82毫莫耳，87微升)在DMF(250微升)中之溶液內，添加NaH(60%，0.85毫莫耳，34毫克)。逐滴添加2-(溴基甲基)四氫呋喃(1.04毫莫耳，118微升)，並將混合物於90℃下攪拌4小時。使混合物於水與EtOAc之間作分液處理，並洗滌有機層，及蒸發，留下標題化合物。

APCI-MS m/z： 207 [MH+]

b) 3-苯甲醯基-9-[2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

使3-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(0.062毫莫耳，16毫克)溶於NMP(400微升)中，並添加醋酸(200微升)、2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苯甲醛(0.124毫莫耳)及$NaCNBH_3$/樹脂(0.124毫莫耳，30毫克)。使混合物振盪1小時。濾出樹脂，並藉預備之HPLC獲得純標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.33 (brs, 1H), 7.47-7.35 (m, 7H), 7.04 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.09 (brs, 2H), 4.32 (brs, 2H), 4.10 (brd, 1H), 3.9-3.3 (m, 9H), 2.99 (brs, 2H), 2.2-1.4 (m, 11H).

APCI-MS m/z： 449 [MH+]

下列化合物係根據用於實例4之一般程序製成。

3-苯甲醯基-9-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.36 (brs, 1H), 7.56-7.35 (m, 7H), 7.05 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 3H), 3.8-3.3 (m, 9H), 2.96 (brs, 2H), 2.2-1.4 (m, 13H).

APCI-MS m/z： 463 [MH+]

3-苯甲醯基-9-{2-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.85 (brs, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.87 (brs, 2H), 4.18 (brs, 2H), 3.8-2.6 (brm, 8H), 2.42 (brs, 3H), 2.28 (brs, 3H), 2.10 (brt, 2H), 1.76 (brd, 2H), 1.6-1.4 (brm, 4H).

APCI-MS m/z： 474 [MH+]

{2-[(9-苯甲醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基)甲基]苯氧基}乙腈三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 12.27 (brs, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.99 (brs, 2H), 4.24 (brs, 2H), 3.8-3.6 (brm, 2H), 3.4-3.2 (m, 4H), 2.9-2.7 (brm, 2H), 2.35 (brt, 2H), 1.76 (brd, 2H), 1.6-1.4 (brm, 4H).

APCI-MS m/z： 404 [MH+]

實例：5

3-(2-丙氧苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

a) 9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯

將3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯(1.72毫莫耳，500毫克)、菸鹼酸(1.72毫莫耳，212毫克)、DIEA(3.44毫莫耳，589微升)及HBTU(1.72毫莫耳，652毫克)，在NMP(2.5毫升)中混合，並於室溫下激烈攪拌1小時。添加水，並以EtOAc萃取混合物。急驟式層析，提供標題化合物(476克，77%)。

APCI-MS m/z： 304 [MH+]

b) 3-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

將9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯(1.32毫莫耳，476毫克)在三氟醋酸(CH_2Cl_2中之10%)中攪拌3小時。移除溶劑，並使其餘殘留物溶於甲醇中，且裝填至SCX管柱上。將標題化合物以甲醇中之氨溶離，為自由態胺。

APCI-MS m/z： 260 [MH+]

c) 3-(2-丙氧苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷雙(三氟醋酸鹽)

使3-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(0.062毫莫耳，16.0毫克)溶於NMP(400微升)中，並添加醋酸(200微升)、2-丙氧基苯甲醛(0.124毫莫耳)及$NaCNBH_3$/樹脂(0.124毫莫耳，30.0毫克)。使混合物振盪1小時。濾出樹脂，並藉預備之HPLC獲得純標題化合物。

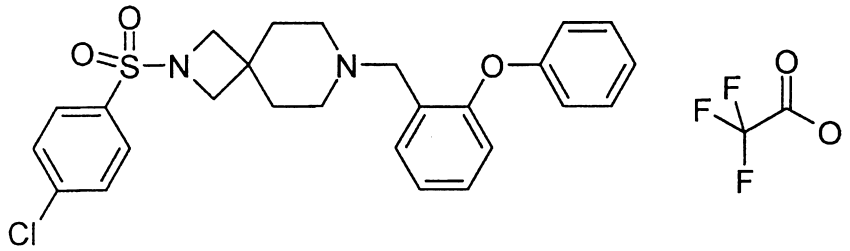
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.47 (brs, 1H), 8.83-8.77 (m, 2H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.50-3.40 (brm, 4H), 2.84 (brs, 2H), 2.09 (brt, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.7-1.4 (brm, 4H), 1.06 (brs, 3H).

APCI-MS m/z： 408 [MH+]

實例：6

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷三氟醋酸鹽

將7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷二鹽酸鹽(0.11毫莫耳，42毫克)、氯化4-氯苯磺醯(0.13毫莫耳，28毫克)及DIEA(0.33毫莫耳，56微升)，在DMF(500微升)中混合，並於室溫下激烈攪拌過夜。添加水與CH_3CN(1：1，1毫升)，並藉預備之HPLC獲得純標題化合物(47毫克，72%)。



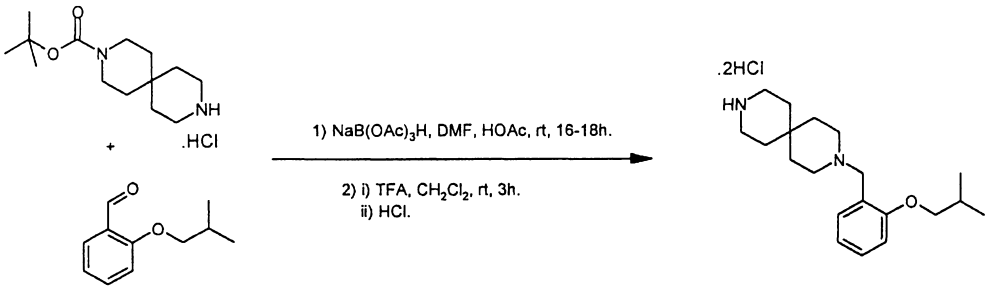
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.12-2.98 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 4H)

APCI-MS m/z： 483/485 (3：1)[MH+]

實例：7

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽

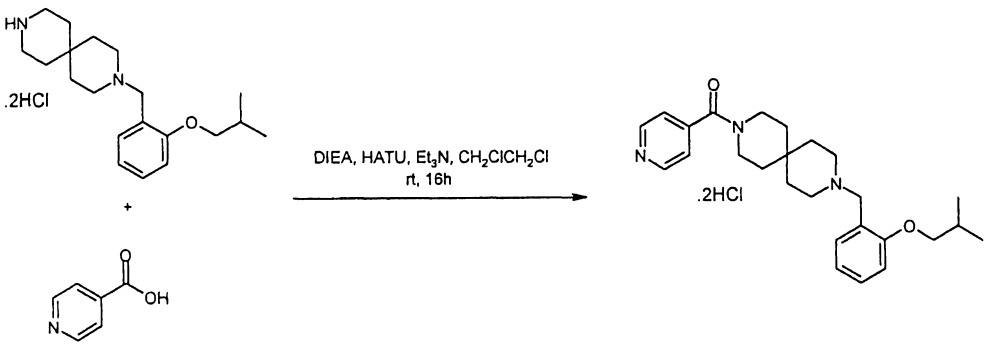
圖式1



a) 3-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽

將3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯鹽酸鹽(1.0克，3.44毫莫耳)、2-異丁氧基苯甲醛(0.612克，3.44毫莫耳)、三乙胺(0.718毫升，5.16毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.02克，4.81毫莫耳)及二氯乙烷(25毫升)之混合物，於室溫下攪拌過夜。使反應混合物濃縮，然後於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。將有機層單離，並蒸發至乾涸，提供油。使此油溶於二氯甲烷(25毫升)中，接著添加三氟醋酸(5毫升)。攪拌3小時後，濃縮反應混合物，獲得橘色油，使其溶於醋酸乙酯中，並以1M鹽酸洗滌(3x)。使合併之水層濃縮，然後與甲苯一起共沸，並以乙醚研製，提供標題化合物(1.2克，3.09毫莫耳)為灰白色固體。

圖式2



b) 3-(2-異丁氧基苄基)-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二

鹽酸鹽

於3-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽(42毫克，0.11毫莫耳，1當量)、異菸鹼酸(18毫克，0.14毫莫耳，1.2當量)及二異丙基乙胺(86微升，0.50毫莫耳，4.5當量)在無水二氯甲烷(4毫升)中之溶液內，添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(46毫克，0.12毫莫耳，1.05當量)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後濃縮，並使其接受層析，使用Isolute®急驟式NH_2藥筒，及醋酸乙酯與環己烷之混合物(梯度液10：90至50：50，v/v)作為溶離劑，而得油狀物。接著，將此油以甲醇溶液中之1.25M鹽酸研製，提供灰白色固體，過濾，然後於真空下乾燥，獲得標題化合物(32毫克，59%)，為白色固體。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD，並添加NaOD)：δ 8.65 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.53 (brm, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.06 (d, 6H).

LCMS(方法C)：R_T = 5.98分鐘；422 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例7之一般程序製成。

化合物	LCMS方法	滯留時間/分鐘	質量離子/MH^+
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**B**	**5.05**	**490/492**
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**B**	**3.81**	**490/492**

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈	**B**	**5.34**	**446**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.46**	**423**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.34**	**423**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.39**	**423**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-5-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.35**	**423**
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**7.77**	**456/458**
2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**7.68**	**447/449**
2-苯甲醯基-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**7.23**	**413**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒啉-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.13**	**423**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.29**	**423**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.65**	**422**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.29**	**422**

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.45	490/492
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	5.7	490/492
3-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.09	411
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.15	427
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	B	5.75	455/457
3-苯甲醯基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	B	5.54	421
2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	B	5.07	397
2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉	B	5.5	458
2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉	B	4.92	458
8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	B	3.66	422
2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	7.81	427/429
2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	7.73	447/449
3-[(5-氯基-2-噻吩基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	8.03	461/463
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.2	410

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.38	488
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.9	488
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(3-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	8	455/457
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.72	441
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3-苯氧基-2-噻吩基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.73	481/483
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	8.24	489
3-[(6-氯基吡啶-2-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.26	456/458
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-甲基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	5.88	436
3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.2	456/458
3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.16	456/458
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.63	472

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	7.9	475/477
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(1-氧化吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	5.98	438
3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苄基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	3.79	458
2-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	2.45	455/457
9-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	1.91	422
2-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	2.21	411
9-(2-異丁氧基苄基)-2-(喹啉-2-基羰基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	2.42	472
9-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	1.82	436
7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷	F	2.48	441/443
2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷	F	1.94	408
7-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷	F	2.15	397
2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基]羰基}喹啉	F	2.34	458
2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷	F	1.76	422

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**E**	**2.53**	**427/429**
2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**F**	**1.83**	**394**
2-(3-呋喃甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**E**	**2.28**	**383**
2-{[7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基]羰基}喹啉	**F**	**2.23**	**444**
2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**F**	**1.72**	**408**
2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**F**	**2.4**	**441/443**
2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**F**	**2.35**	**475/477**
2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**E**	**2.6**	**455/457**
2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**7.74**	**441/443**
2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**E**	**2.53**	**427/429**
2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**E**	**2.46**	**447/449**
2-[2-(苄氧基)苄基]-7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**E**	**2.51**	**461/463**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**7.11**	**472**

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	5.51	436
8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	C	5.26	422
8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	C	5.4	422
7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	5.64	408
7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	5.35	408
8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	C	6.33	408
8-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	C	6.04	408
7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	C	5.33	408
8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷	C	6.72	408
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	B	3.71	436
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	B	3.47	436

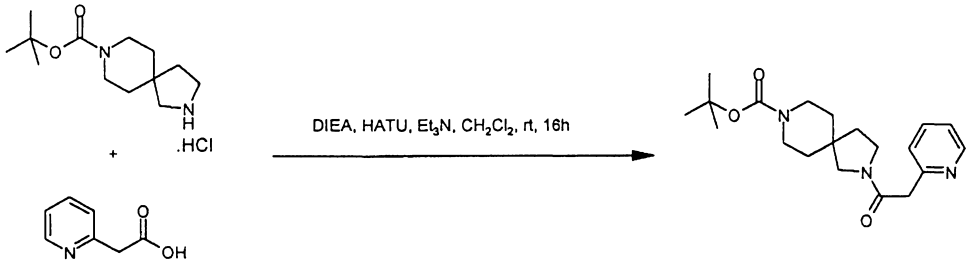
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**B**	**4.74**	**489**
7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**7.12**	**394**
7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**6.47**	**394**
7-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**C**	**6.26**	**394**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1-氧化異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**6.9**	**438**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹喏啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**7.7**	**473**
3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**7.55**	**487**
5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮	**C**	**6.44**	**438**
3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮	**C**	**7.93**	**438**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[3-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**7.31**	**489**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-甲基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**C**	**5.79**	**436**

3-[2-(環丙基甲氧基)苄基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.64	420
3-[1-(2-異丁氧基苯基)乙基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	7.2	436
3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.49	423
3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.98	424
3-異菸鹼醯基-9-{2-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.58	420
3-異菸鹼醯基-9-(2-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.93	442
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[2-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	8.12	489
3-異菸鹼醯基-9-[2-(1,1,2,2-四氟基乙氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.04	466
4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基]羰基}苯磺醯胺	C	6.65	500

實例：8

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

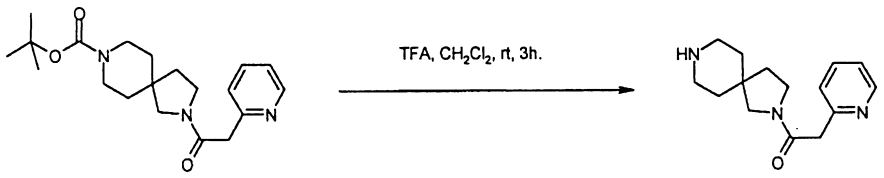
圖式1



a) 2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三-丁酯

於2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三-丁酯鹽酸鹽(800毫克，2.89毫莫耳，1當量)、2-吡啶基醋酸鹽酸鹽(500毫克，2.89毫莫耳，1當量)及三乙胺(1.2毫升，8.68毫莫耳，3當量)在無水二氯甲烷(12毫升)中之溶液內，添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(1.1克，2.89毫莫耳，1當量)。將反應混合物於室溫下攪拌3小時，然後濃縮，並在醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理。將有機層單離，脫水乾燥($MgSO_4$)及濃縮，而得暗橘色油，使其接受矽膠層析，使用甲醇與二氯甲烷之混合物(4：96，v/v)作為溶離劑，提供標題化合物(1.2克，定量)，為暗黃色油。LCMS(方法E)：R_T = 2.19分鐘；360 $(M+H)^+$.

圖式2

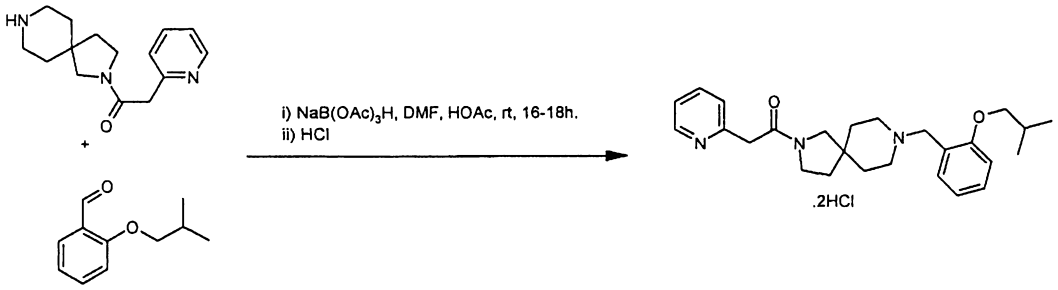


b) 2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

於2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三-丁酯(1.04克，2.89毫莫耳)在二氯甲烷(4毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(2毫升)。於攪拌3小時後，使反應混合物濃縮

成油，使其溶於醋酸乙酯中，並以1M氫氧化鈉溶液洗滌。單離有機層，並將水層以二氯甲烷(2x)，接著以醋酸乙酯洗滌(2x)。使合併之有機層濃縮，提供標題化合物(250毫克，33%)，為黃色油。LCMS(方法E)：R_T=0.34分鐘；260 $(M+H)^+$.

圖式3



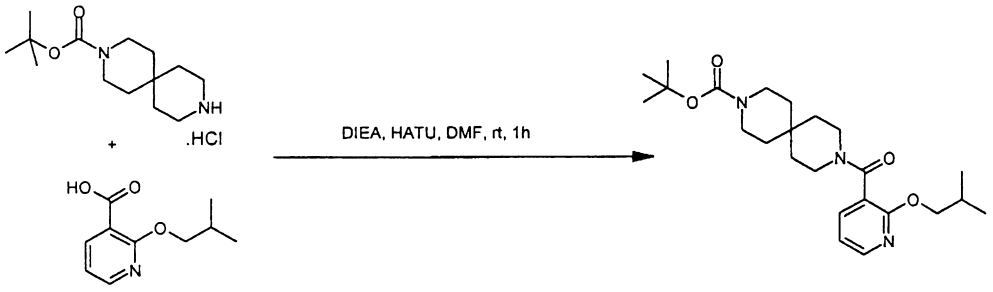
c) 8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

在添加三乙醯氧基硼氫化鈉(286毫克，1.35毫莫耳)之前，將2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷(250毫克，0.90毫莫耳)與2-異丁氧基苯甲醛(160毫克，0.90毫莫耳)在二氯乙烷(5毫升)中之溶液，於室溫下攪拌1.5小時。於攪拌過夜後，使反應混合物濃縮，獲得橘色油，使其接受矽膠管柱層析，使用甲醇與二氯甲烷(4：96，v/v)作為溶離劑，提供黃色油。將黃色油以甲醇中之1M鹽酸研製，獲得標題化合物(80毫克，18%)，為淡黃色固體。LCMS(方法B)：R_T=3.66分鐘；422 $(M+H)^+$.

實例：9

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽

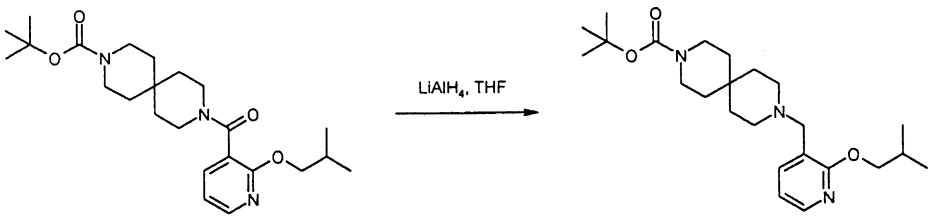
圖式1



a) 9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯

於3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯鹽酸鹽(293毫克，1.0毫莫耳)、2-異丁氧基菸鹼酸(214毫克，1.1毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.385微升，2.2毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(9.5毫升)中之溶液內，添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(400毫克，1.05毫莫耳)。將溶液攪拌1小時後，將反應混合物傾倒在飽和碳酸氫鈉上，並以醋酸乙酯萃取(2x)。將合併之有機層以水、鹽水洗滌，然後脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮成黏稠膠質。使膠質接受矽膠管柱層析，使用醋酸乙酯與環己烷之混合物(梯度液25：75至70：30，v/v)作為溶離劑，提供標題化合物(403毫克，94%)，為無色黏稠膠質。

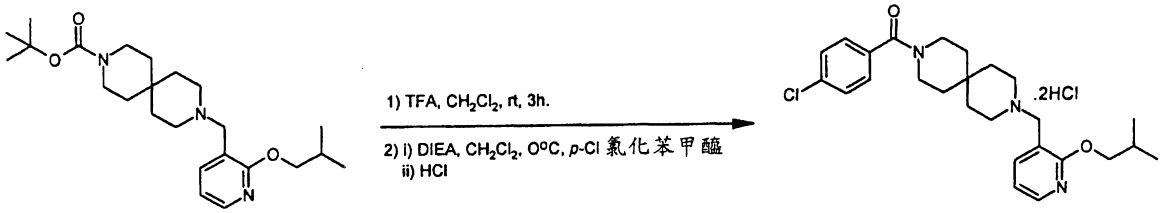
圖式2



b) 9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯

於9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.23毫莫耳)在無水四氫呋喃(2.5毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加氫化鋰鋁(18毫克，0.47毫莫耳)。於室溫下攪拌1小時後，以飽和氯化銨溶液使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯萃取(3x)所形成之混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，並濃縮，而得膠質，使其接受層析，使用Isolute®急驟式SCX-2藥筒，使用甲醇中之2M氨作為溶離劑，提供標題化合物(46毫克，48%)，為無色油。LCMS(方法E)：R_T=2.45分鐘；418 $(M+H)^+$.

圖式3



c) 3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽

於9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧酸第三-丁酯(43毫克，0.1毫莫耳)在無水二氯甲烷(3毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(1毫升)。於攪拌3小時後，使反應混合物濃縮，獲得油狀殘留物。於0℃下，使油狀殘留物懸浮於二氯甲烷(3毫升)中，於其中添加二異丙基乙胺(0.179微升，1.0毫莫耳)，接著是氯化4-氯基苯甲醯(22毫克，0.126毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜，然後濃縮，並使其接受矽膠管柱層析，使用醋酸乙酯與三乙胺之混合物(97：3，v/v)，而得淡褐色油。將油以乙醚中之2M鹽酸研製，提

供標題化合物(50毫克，95%)，為白色固體。

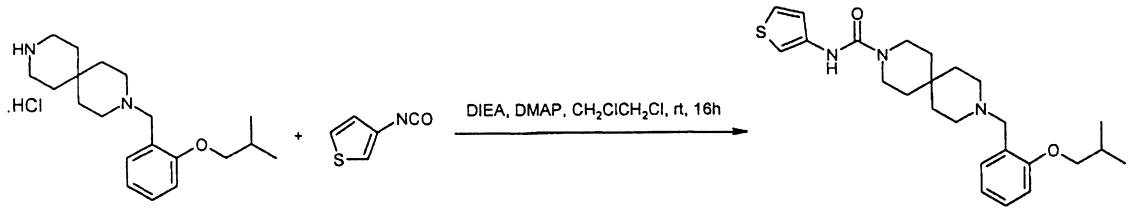
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD，並添加NaOD)：δ 8.02 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.71 (brm, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.38 (brm, 2H), 2.52 (brm, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.60 (brm, 6H), 1.45 (brm, 2H), 1.04 (d, 6H). LCMS (方法C)：R_T = 7.33分鐘；456 & 458 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例9之一般程序製成。

化合物	LCMS方法	滯留時間/分鐘	質量離子/MH^+
3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.13	423
3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	C	6.14	424

實例：10

9-(2-異丁氧基苄基)-N-3-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺



將3-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽(32毫克，0.10毫莫耳)與異氰酸3-噻吩酯(38毫克，0.30毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)中之溶液攪拌18小時。將聚合體結合之參(2-胺基乙基)胺(100毫克)添加至反應混合物中，將其再攪拌1小時，然後過濾。使濾液濃縮，並使其接受Isolute®急驟式SCX-2藥筒純化，使用甲醇與二氯甲烷(1：1，v/v)，接著

是甲醇中之0.5M氨作為溶離劑，提供標題化合物(40毫克，89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 7.29 (dd, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.90 (td, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.46 (brm, 4H), 2.55 (brm, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.58 (brm, 4H), 1.49 (brm, 4H), 1.07 (d, 6H). LCMS (方法F)： R_T = 2.28分鐘；442 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例10之一般程序製成。

化合物	LCMS方法	滯留時間/分鐘	質量離子/MH^+
N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.89**	**470**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基乙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.75**	**464**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.73**	**470**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-2-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.7**	**442**
N-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.69**	**478**
N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.72**	**494**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.72**	**517**

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.75**	**517**
N-(2,6-二氯吡啶-4-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.87**	**505/507**
N-2,1,3-苯并噻二唑-4-基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**C**	**7.91**	**494**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-苯氧基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**3.04**	**528**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基環丙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.84**	**476**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**C**	**6.76**	**444**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.34**	**436**
N-苄基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.36**	**450**
N-環己基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.35**	**442**
N-(第三-丁基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.22**	**416**
N-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}甘胺酸乙酯	**F**	**2.11**	**446**
N-環戊基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.8**	**428**

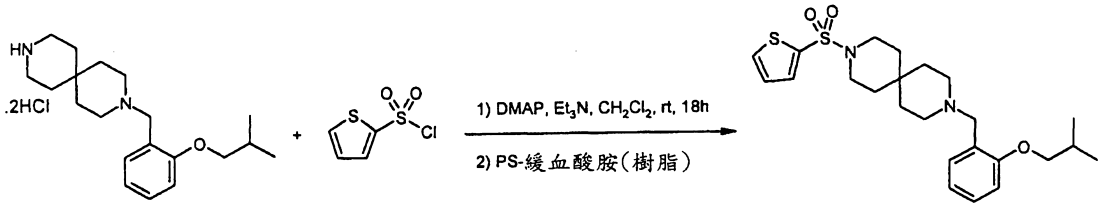
N-(2,4-二氯苄基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**3.04**	**518/520**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.39**	**466**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.84**	**466**
4-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯	**D**	**3.01**	**508**
3-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯	**F**	**2.53**	**508**
N-(3-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**3.05**	**470/472**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.86**	**480**
N-[2-(4-乙基苯基)乙基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**3.11**	**492**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-異丙基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**3.13**	**478**
N-(3-氰基苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.91**	**461**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.33**	**450**

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.94**	**450**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**D**	**2.95**	**450**
N-(2,6-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.38**	**504/506**
N-(3,4-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.65**	**504/506**
N-(3,5-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.71**	**504/506**
N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-羧醯胺	**D**	**2.69**	**470/472**
N-(4-氯苯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-羧醯胺	**E**	**2.68**	**456/458**
N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-羧醯胺	**E**	**2.54**	**442/444**
N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷-2-羧醯胺	**E**	**2.57**	**442/444**
9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.34**	**514**
N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.44**	**534/536**

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(2-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺	**F**	**2.34**	**514**
N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-羧醯胺	**F**	**2.48**	**534/536**

實例：11

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷



將3-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷二鹽酸鹽(32毫克，0.10毫莫耳)、氯化噻吩-2-磺醯(55毫克，0.30毫莫耳)、三乙胺(40微升，0.30毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶(2.4毫克，0.02毫莫耳)在二氯甲烷(2毫升)中之溶液攪拌18小時。將聚合體結合之參(2-胺基乙基)胺(160毫克)添加至反應混合物中，將其再攪拌3小時，然後過濾。使濾液濃縮，並使其接受Isolute®急驟式SCX-2藥筒純化，使用甲醇與二氯甲烷(1：1，v/v)，接著是甲醇中之0.5M氨作為溶離劑，提供標題化合物(19.3毫克，42%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 7.82 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.87 (td, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.01 (brt, 4H), 2.46 (brt, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.56 (brt, 4H), 1.41 (brt, 4H), 1.04 (d, 6H).

LCMS(方法E)：R_T = 2.55分鐘；463 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例11之一般程序製成。

化合物	LCMS 方法	滯留時間/分鐘	質量離子/ MH^+
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(苯磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	F	2.39	457
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	E	2.4	423
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺(5.5)十一烷	E	2.63	471
3-(苄基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	E	2.59	471
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(異丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.63	423
3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.77	463
3-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.9	475
3-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.8	476
2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈	D	2.8	482
4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈	D	2.76	482
3-[(2,5-二甲氧基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.76	517
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲氧苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	D	2.85	487

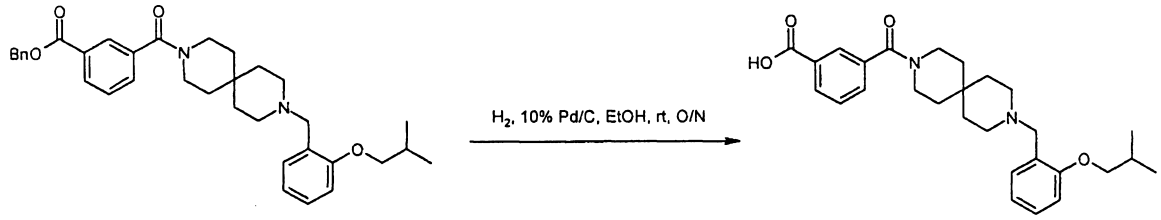
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-硝基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.94**	**502**
3-[(2-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.92**	**491/493**
3-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.98**	**491/493**
3-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.7**	**492**
3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.79**	**499**
2-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷	**F**	**2.66**	**491/493**
7-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷	**F**	**2.61**	**477/479**
2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷	**F**	**2.53**	**463/465**
2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷	**F**	**2.5**	**463/465**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-異丙基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**3.09**	**499**
4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸	**D**	**2.7**	**501**

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-8-基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.82**	**508**
3-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.73**	**509/511**
3-[(4-第三-丁基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**3.16**	**513**
N-(4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基磺醯基]苯基)乙醯胺	**D**	**2.68**	**514**
3-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.82**	**515**
2-羥基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸	**D**	**2.84**	**517**
甲基3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}噻吩-2-羧酸酯	**D**	**2.83**	**521**
3-{[4-(2-呋喃基)苯基]磺醯基}-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.8**	**524**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.89**	**528**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.92**	**537**
3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.76**	**543**

3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷	**D**	**2.84**	**499**

實例：12

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸



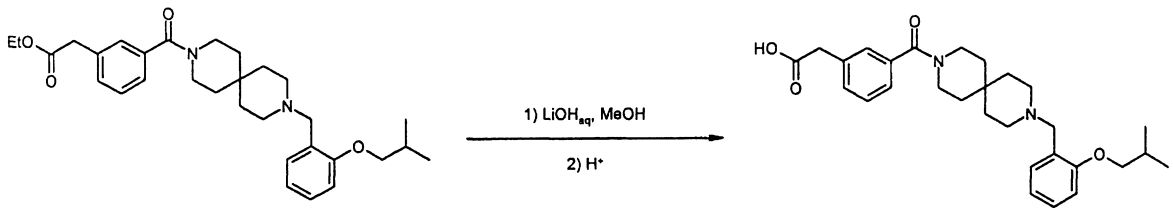
將3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸苄酯(根據實例7製成)(91毫克，0.16毫莫耳)、10% Pd/C (10毫克)及乙醇(5毫升)之溶液，於氫大氣下攪拌，直到TLC顯示起始物質完全消耗為止。然後，經過矽藻土過濾反應混合物，接著將其以乙醇洗滌，並濃縮濾液，提供粗製油。將油以乙醚研製，提供標題化合物(60毫克，81%)。LCMS(方法C)：R_T=7.79分鐘；465 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例12之一般程序製成。

化合物	LCMS方法	滯留時間/分鐘	質量離子/MH^+
4-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯甲酸	**C**	**8.25**	**479**
2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸	**C**	**7.6**	**464**
(2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸	**C**	**7.88**	**479**

實例：13

(3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸

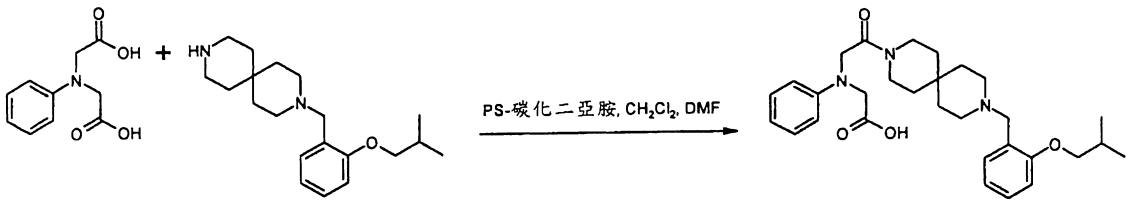


於(3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸乙酯(根據實例7製成)(71毫克，0.14毫莫耳)在甲醇(3毫升)中之溶液內，添加1M氫氧化鋰溶液(2毫升)。在攪拌2小時後，使反應混合物濃縮至乾涸，而得黏稠油，將其以乙醚研製，提供標題化合物(48毫克，71%)，為白色固體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 7.30-7.10 (m, 6H), 6.95 (t與d, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.55 (bs, 2H), 3.45-3.20 (m, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.00 (q, 1H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.00 (d, 6H)；LCMS(方法C)：R_T=7.38分鐘；479 $(M+H)^+$.

實例：14

[(2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基)(苯基)胺基]醋酸



使2,2'-(苯亞胺基)二醋酸(52毫克，0.25毫莫耳)溶於最少量之N,N-二甲基甲醯胺中，然後，添加至聚合體所承載之碳化二亞胺(250毫克，0.3毫莫耳，1.2毫莫耳克$^{-1}$裝載量)與二

氯甲烷(3毫升)之漿液中。在添加3-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷(57毫克，0.18毫莫耳)，與二氯甲烷(1毫升)之溶液前，將混合物攪拌40分鐘。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後過濾反應物，並以N,N-二甲基甲醯胺洗滌，及使濾液濃縮，以提供固體。使固體接受逆相預備之HPLC，使用乙腈與水(梯度液10：90至90：10，v/v)作為溶離劑，提供標題化合物(56毫克，50%)。LCMS(方法F)：R_T=2.36分鐘；508 $(M+H)^+$.

下列化合物係根據用於實例14之一般程序製成。

化合物	LCMS方法	滯留時間/分鐘	質量離子/MH^+
5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}噻吩-2-羧酸	**F**	**2.18**	**471**
(2E,4E)-6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己-2,4-二烯酸	**D**	**2.69**	**441**
6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己酸	**E**	**2.23**	**445**
4'-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}聯苯基-4-羧酸	**F**	**2.31**	**541**
(3-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯基)醋酸	**F**	**2.17**	**493**
3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}-1H-吡唑-5-羧酸	**E**	**2.27**	**455**

{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮乙氧基}醋酸	**D**	**2.49**	**433**

實例：15

下列化合物係根據實例3中所述之一般程序製成，惟使用$NaBH(OAc)_3$代替$NaCNBH_3$/樹脂，並以DMF代替NMP作為溶劑。將粗製反應混合物以甲醇/水稀釋，且裝填至SCX管柱上。將管柱以MeOH洗滌，並以甲醇中之氨溶離標題化合物。使一些化合物進一步以預備之HPLC純化，而得三氟醋酸鹽。關於實例15之預備HPLC條件為Kromasil KR-100-5-C_{18}管柱(250 x 20毫米，Akzo Nobel)，而具有0.1% TFA之乙腈/水混合物，10毫升/分鐘下之流率係用於預備之HPLC。

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.35 (m, 9H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 16H), 3.19-3.00 (m, 2H), 1.94 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.68-1.36 (m, 6H)

LC-MS： m/z 557 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(2-甲氧基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.26 (m, 7H), 7.21-7.01 (m, 4H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 5H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.06 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.87-1.40 (m, 6H)

LC-MS： m/z 505 [MH+]

3-[2-(第三-丁基硫基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 6H), 2.02 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.87-1.38 (m, 6H), 1.30 (s, 9H)

LC-MS： m/z 471 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.31 (s, 3H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 3H), 3.50-3.34 (m, 10H), 3.26-3.06 (m, 6H), 2.03 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 1.86-1.37 (m, 8H)

LC-MS： m/z 476 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3,5-二乙氧基吡啶-4-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.85-1.53 (m, 6H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LC-MS： m/z 472 [MH+]

2-(2-{[9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]甲基}苯氧基)苯甲腈

^{1}H NMR (399.99 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.28 (t, J = .7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.56-1.33 (m, 8H)

LC-MS： m/z 500 [MH+]

實例：16

下列化合物係根據實例1中所述之一般程序製成，惟使用DMF代替NMP作為溶劑。將粗製反應混合物以甲醇/水稀釋，且裝填至SCX管柱上。將管柱以MeOH洗滌，並以甲醇中之氨溶離標題化合物。使一些化合物進一步以預備之HPLC純化，獲得三氟醋酸鹽。在使用之情況下，關於實例16之預備HPLC條件，係為Kromasil KR-100-5-C_{18}管柱(250 x 20毫米，Akzo Nobel)，而具有0.1% TFA之乙腈/水混合物，在10毫升/分鐘下之流率係用於預備之HPLC。

3-[2-(烯丙氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

LC-MS (方法A) RT： 3.97分鐘, m/z 439 [MH+]

3-[3-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

LC-MS (方法A) RT： 4.86分鐘, m/z 489 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(4-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

LC-MS (方法A) RT： 4.78分鐘, m/z 475 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(4-甲基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.97 分 鐘 , m/z 489 [MH+]

3-[2-(4-第 三 -丁 基 苯 氧 基)苄 基]-9-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 5.63 分 鐘 , m/z 531 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-[2-(3-氯 苯 氧 基)苄 基]-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.97 分 鐘 , m/z 509 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-[2-(4-氟 基 苯 氧 基)苄 基]-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.77 分 鐘 , m/z 493 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-{2-[3-(三 氟 甲 基)苯 氧 基]苄 基 }-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 5.14 分 鐘 , m/z 543 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-[2-(2,4-二 氯 苯 氧 基)苄 基]-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 5.18 分 鐘 , m/z 543 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-{2-[(2-氟 苯 基)硫 基]苄 基 }-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.86 分 鐘 , m/z 509 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-(4-氟 基 -3-苯 氧 基 苄 基)-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.82 分 鐘 , m/z 493 [MH+]

3-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-9-(2-異 丁 氧 基 苄 基)-3,9-二 氮 螺 [5.5]十 一 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.80 分 鐘 , m/z 455 [MH+]

2-[2-(烯 丙 氧 基)苄 基]-7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.24 分 鐘 , m/z 411 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-[2-(3-氯 苯 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.91 分 鐘 , m/z 481 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-[2-(4-氟 基 苯 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.72 分 鐘 , m/z 465 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-{2-[3-(三 氟 甲 基)苯 氧 基]苄 基 }-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 5.07 分 鐘 , m/z 515 [MH+]

2-(2-{[7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 -2-基]甲 基 }苯 氧 基)苯 甲 腈 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.44 分 鐘 , m/z 472 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-[2-(吡 啶 -3-基 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 3.25 分 鐘 , m/z 448 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-(4-氟 基 -3-苯 氧 基 苄 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.93 分 鐘 , m/z 465 [MH+]

7-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2-(2-異 丁 氧 基 苄 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.56 分 鐘 , m/z 427 [MH+]

7-[2-(烯 丙 氧 基)苄 基]-2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.21 分 鐘 , m/z 411 [MH+]

7-[3-(苄 氧 基)苄 基]-2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.63 分 鐘 , m/z 461 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-[2-(3-氯 苯 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.93 分 鐘 , m/z 481 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-[2-(4-氟 基 苯 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.68 分 鐘 , m/z 465 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-{2-[3-(三 氟 甲 基)苯 氧 基]苄 基 }-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 5.08 分 鐘 , m/z 515 [MH+]

2-(2-{[2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 -7-基]甲 基 }苯 氧 基)苯 甲 腈 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.41 分 鐘 , m/z 472 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-[2-(吡 啶 -3-基 氧 基)苄 基]-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 3.24 分 鐘 , m/z 448 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-(4-氟 基 -3-苯 氧 基 苄 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.71 分 鐘 , m/z 465 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-7-(2-異 丁 氧 基 苄 基)-2,7-二 氮 螺 [3.5]壬 烷 三 氟 醋 酸 鹽

LC-MS (方 法 A) RT： 4.69 分 鐘 , m/z 427 [MH+]

8-[2-(烯 丙 氧 基)苄 基]-2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.25 分 鐘 , m/z 425 [MH+]

8-[3-(苄 氧 基)苄 基]-2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.81 分 鐘 , m/z 475 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-8-(4-苯 氧 基 苄 基)-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.71 分 鐘 , m/z 461 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-8-[2-(3-氯 苯 氧 基)苄 基]-2,8-二 氮 螺 [4.5] 癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.93 分 鐘 , m/z 495 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-8-[2-(4-氟 基 苯 氧 基)苄 基]-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 4.72 分 鐘 , m/z 479 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-8-{2-[3-(三 氟 甲 基)苯 氧 基]苄 基 }-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 5.07 分 鐘 , m/z 529 [MH+]

2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-8-[2-(2,4-二 氯 苯 氧 基)苄 基]-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 烷

LC-MS (方 法 A) RT： 5.11 分 鐘 , m/z 529 [MH+]

2-(2-{[2-(4-氯 基 苯 甲 醯 基)-2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 -8-基]甲 基 }苯 氧

基)苯甲腈

LC-MS(方法A) RT：4.40分鐘, m/z 486 [MH+]

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.71分鐘, m/z 479 [MH+]

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.62分鐘, m/z 441 [MH+]

2-[2-(烯丙氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.15分鐘, m/z 425 [MH+]

2-[3-(苄氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.82分鐘, m/z 475 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.98分鐘, m/z 495 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.75分鐘, m/z 479 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：5.11分鐘, m/z 529 [MH+]

2-(2-{[8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]甲基}苯氧基)苯甲腈

LC-MS(方法A) RT：4.52分鐘, m/z 486 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄

基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.43分鐘, m/z 516 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.77分鐘, m/z 479 [MH+]

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷

LC-MS(方法A) RT：4.75分鐘, m/z 441 [MH+]

實例17

下列化合物係根據用於實例2b之一般程序製成，惟溶劑為DMF代替NMP。

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(3-甲基丁氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.39 (m, 6H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.42-3.23 (m, 8H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.90-1.45 (m, 9H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

APCI-MS m/z：469/471 (3：1)[MH+]

3-苯甲醯基-9-[2-(3-甲基丁氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.38 (m, 7H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72-3.24 (m, 8H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.88-1.44 (m, 9H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

APCI-MS m/z：435 [MH+]

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-氟苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.40 (m, 4H), 7.55-7.01 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.72-3.24 (m, 8H), 2.07-1.59 (m, 8H), 1.46 (t, 3H)

APCI-MS m/z： 411 [MH+]

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 3.79-3.19 (m, 8H), 2.07-1.59 (m, 8H), 1.47 (t, J = 5.9 Hz, 3H)

APCI-MS m/z： 438 [MH+]

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.39 (m, 6H), 7.13 (d, J = 21.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.81-3.08 (m, 8H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.04 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.78-1.45 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

APCI-MS m/z： 455 [MH+]

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78-3.20 (m, 8H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.05 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.82-1.45 (m, 6H), 1.09 (t, J = 6.3 Hz, 6H)

APCI-MS m/z： 466 [MH+]

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.42 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.16 (m, 8H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.04 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.85-1.42 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

APCI-MS m/z： 439 [MH+]

2-氯基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯磺醯胺三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.90 (d, J = 31.3 Hz, 2H), 3.79-3.18 (m, 8H), 2.26-2.10 (m, 1H), 2.05 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.89-1.37 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

APCI-MS m/z： 534/536 (3： 1)[MH+]

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.43 (m, 2H), 7.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.47-3.19 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.05 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 1.78-1.51 (m, 6H), 1.10 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 6H)

APCI-MS m/z： 534 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.06 (1H), 7.85-7.69 (2H), 7.56-7.35 (3H), 7.16-6.98 (2H), 4.39-4.23 (2H), 3.92-3.83 (2H), 3.75-3.64 (1H), 3.55-2.95 (7H), 3.27 (3H), 2.24-1.85 (7H), 1.13-1.01 (6H)

APCI-MS m/z： 485 [MH+]

2-[4-氯基-2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.06 (1H), 7.87-7.80 (1H), 7.58-7.34 (3H), 7.15-6.98 (2H), 4.38-4.23 (2H), 3.92-3.83 (2H), 3.74-2.93 (11H), 2.19-1.86 (7H), 1.12-1.02 (6H)

APCI-MS m/z： 519/521 (3： 1)[MH+]

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}菸鹼醯胺三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.71-8.64 (1H), 8.24-8.15 (1H), 7.64-7.35 (3H), 7.20-6.99 (2H), 4.43-4.18 (2H), 3.95-3.79 (2H), 3.58-2.90 (10H), 2.27-1.67 (7H), 1.16-0.96 (6H)

APCI-MS m/z： 451 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 8.35-8.21 (1H), 7.70-7.61 (IH), 7.53-7.35 (2H), 7.20-6.90 (3H), 4.39-4.21 (2H), 3.92-3.85 (2H), 3.77-3.71 (4H), 3.71-3.39 (4H), 3.39 -3.34 (4H), 3.28-2.91 (4H), 2.21-1.85 (7H), 1.12-1.03 (6H)

APCI-MS m/z： 493 [MH+]

2-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.57 (1H), 7.52-7.37 (2H), 7.15-7.01 (2H), 6.45-6.38 (1H), 4.38-4.28 (2H), 4.01-3.92 (6H), 3.92-3.85 (2H), 3.72-3.01 (8H), 2.23-1.73 (7H), 1.12-1.03 (6H)

APCI-MS m/z： 468 [MH+]

2-(2,4-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.37 (2H), 7.20-7.01 (3H), 6.65-6.56 (2H), 4.39-4.28 (2H), 3.92-3.82 (2H), 3.83 (3H), 3.83 (3H), 3.71-3.35 (5H), 3.26-2.91 (3H), 2.21-1.70 (7H), 1.12-1.03 (6H)

APCI-MS m/z： 467 [MH+]

實例 18

下列化合物係根據用於實例6之一般程序製成。

3-[(4-氯苄基)磺醯基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽

^{1}H NMR (299.945 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.38 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40-3.16 (m, 8H), 1.92 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.74-1.52 (m, 6H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

APCI-MS m/z： 477/479 (3： 1)[MH+]

實例 19

下列化合物係根據用於實例2之一般程序製成。

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.05分鐘, m/z 485.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.65分鐘, m/z 483.3 [MH+]

2-(4-丁氧基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 5.20分鐘, m/z 479.4 [MH+]

1-(4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)乙酮三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.19分鐘, m/z 449.3 [MH+]

2-(4-乙基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.78分鐘, m/z 435.3 [MH+]

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 4.53分鐘, m/z 458.3 [MH+]

2-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.72分鐘, m/z 471.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 4.19分鐘, m/z 492.4 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]

癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.84分鐘, m/z 487.3 [MH+]

2-(2,3-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.83分鐘, m/z 475.2 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.35分鐘, m/z 437.3 [MH+]

2-(2,3-二甲苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.67分鐘, m/z 435.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.49分鐘, m/z 421.3 [MH+]

2-(3,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.90分鐘, m/z 475.2 [MH+]

2-(2,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.88分鐘, m/z 475.2 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.79分鐘, m/z 465.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.11分鐘, m/z 499.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.76分鐘, m/z 457.3 [MH+]

2-(2-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.53分鐘, m/z 441.3 [MH+]

2-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.42分鐘, m/z 467.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.74分鐘, m/z 457.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.33分鐘, m/z 437.3 [MH+]

N,N-二乙基-4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.70分鐘, m/z 478.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.03分鐘, m/z 449.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.85分鐘, m/z 475.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.88分鐘, m/z 475.3 [MH+]

4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}嗪啉雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.65分鐘, m/z 458.3 [MH+]

2-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.82分鐘, m/z 455.3 [MH+]

(4-{2-[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.54分鐘, m/z 464.4 [MH+]

2-[(2-氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.53分鐘, m/z 439.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.55分鐘, m/z 466.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.57分鐘, m/z 466.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]

癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.52分鐘, m/z 466.3 [MH+]

2-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.26分鐘, m/z 481.3 [MH+]

2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.06分鐘, m/z 397.3 [MH+]

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.79分鐘, m/z 455.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.01分鐘, m/z 415.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.85分鐘, m/z 411.3 [MH+]

2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.00分鐘, m/z 425.4 [MH+]

2-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.26分鐘, m/z 493.4 [MH+]

2-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.69分鐘, m/z 457.3 [MH+]

2-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.00分鐘, m/z 489.2 [MH+]

2-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.67分鐘, m/z 457.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.27分鐘, m/z 412.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.24分鐘, m/z 411.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.02分鐘, m/z 412.2 [MH+]

2-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.49分鐘, m/z 465.3 [MH+]

2-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.03分鐘, m/z 426.4 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-

二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.37分鐘, m/z 438.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.18分鐘, m/z 442.3 [MH+]

2-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.64分鐘, m/z 457.3 [MH+]

2-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.15分鐘, m/z 557.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.07分鐘, m/z 505.3 [MH+]

2-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.46分鐘, m/z 425.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.65分鐘, m/z 435.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.18分鐘, m/z 463.4 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮

螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.10分鐘, m/z 499.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.63分鐘, m/z 397.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.01分鐘, m/z 442.3 [MH+]

(2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.71分鐘, m/z 450.3 [MH+]

2-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.95分鐘, m/z 449.4 [MH+]

2-(3-氯基-4-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.82分鐘, m/z 455.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲氧基-3-噻吩基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.24分鐘, m/z 443.3 [MH+]

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.00分鐘, m/z 489.3 [MH+]

8-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.41分鐘, m/z 442.3 [MH+]

(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.97分鐘, m/z 450.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.09分鐘, m/z 485.3 [MH+]

8-(4-丁氧基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.28分鐘, m/z 479.4 [MH+]

1-(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)乙酮三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.30分鐘, m/z 449.3 [MH+]

8-(4-乙基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.89分鐘, m/z 435.3 [MH+]

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.47分鐘, m/z 458.3 [MH+]

8-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.74分鐘, m/z 471.3 [MH+]

3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈

三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.36 分鐘, m/z 432.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 5.16 分鐘, m/z 499.3 [MH+]

8-(4-第三-丁基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 5.31 分鐘, m/z 463.4 [MH+]

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.36 分鐘, m/z 432.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 4.21 分鐘, m/z 492.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.94 分鐘, m/z 487.3 [MH+]

8-(2,3-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.86 分鐘, m/z 475.2 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.45 分鐘, m/z 437.3 [MH+]

8-(2,3-二甲苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.74分鐘, m/z 435.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.60分鐘, m/z 421.3 [MH+]

8-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.02分鐘, m/z 475.2 [MH+]

8-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.30分鐘, m/z 467.3 [MH+]

8-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.94分鐘, m/z 475.2 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.90分鐘, m/z 465.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.88分鐘, m/z 457.3 [MH+]

8-(2-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.64分鐘, m/z 441.3 [MH+]

8-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]

癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.42分鐘, m/z 467.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.78分鐘, m/z 457.3 [MH+]

(3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.77分鐘, m/z 450.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.44分鐘, m/z 437.3 [MH+]

N,N-二乙基-4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：3.74分鐘, m/z 478.4 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.18分鐘, m/z 449.4 [MH+]

8-(2-氯基異菸鹼醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.21分鐘, m/z 442.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.94分鐘, m/z 475.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.94分鐘, m/z 475.3 [MH+]

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 3.74分鐘, m/z 458.4 [MH+]

8-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.82分鐘, m/z 455.3 [MH+]

(4-{2-[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 3.56分鐘, m/z 464.4 [MH+]

8-[(2-氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.59分鐘, m/z 439.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.60分鐘, m/z 466.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.61分鐘, m/z 466.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.62分鐘, m/z 466.4 [MH+]

8-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮

螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.30分鐘, m/z 481.3 [MH+]

8-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.14分鐘, m/z 397.3 [MH+]

8-[(4-氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.82分鐘, m/z 455.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.99分鐘, m/z 415.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：3.84分鐘, m/z 411.3 [MH+]

8-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS(方法A) RT：4.03分鐘, m/z 425.3 [MH+]

8-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：5.32分鐘, m/z 493.4 [MH+]

8-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS(方法A) RT：4.73分鐘, m/z 457.3 [MH+]

8-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：5.07分鐘, m/z 489.2 [MH+]

8-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.70分鐘, m/z 457.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.23分鐘, m/z 412.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.30分鐘, m/z 411.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.57分鐘, m/z 412.3 [MH+]

8-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT：4.47分鐘, m/z 465.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.45分鐘, m/z 438.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT：4.20分鐘, m/z 442.3 [MH+]

8-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.69分鐘, m/z 457.3 [MH+]

8-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 5.11分鐘, m/z 557.4 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 5.12分鐘, m/z 505.3 [MH+]

8-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.53分鐘, m/z 425.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.75分鐘, m/z 435.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-噻吩基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法A) RT： 4.29分鐘, m/z 413.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 3.40分鐘, m/z 422.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法A) RT： 0.07分鐘, m/z 422.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 5.18 分鐘, m/z 463.4 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷三氟醋酸鹽

LC-MS (方法 A) RT： 4.14 分鐘, m/z 499.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.69 分鐘, m/z 397.3 [MH+]

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 4.03 分鐘, m/z 442.3 [MH+]

(2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺雙(三氟醋酸鹽)

LC-MS (方法 A) RT： 3.75 分鐘, m/z 450.3 [MH+]

藥理學數據

CCL1 SPA 結合檢測

得自以人類重組化學細胞活素 CCR8 受體轉染之 CHO-K1 細胞 (ES-136-M) 之細胞膜，係購自 Euroscreen。將細胞膜製劑於 -70℃，儲存在 7.5mM Tris-Cl pH 7.5, 12.5 mM $MgCl_2$, 0.3 mM EDTA, 1mM EGTA, 250 mM 蔗糖中，直到使用為止。

使 CCR8 細胞膜 (50.6 毫克/毫升) 與麥牙凝集素 SPA 珠粒 (4.05 毫克/毫升) 在檢測緩衝液 (50mM HEPES, 1 mM $CaCl_2$ x$2H_2O$, 5 mM $MgCl_2$ x$6H_2O$, 75 mM NaCl, 0.1% BSA) 中，於 pH=7.4 下，在冰上預培養 2 小時。10-點劑量回應曲線 (最後濃度 50 μM, 16.7

μM, 5.6 μM, 1.9 μM, 0.62 μM, 0.21 μM, 0.069 μM, 0.023 μM)係經由將化合物以1：3連續稀釋在DMSO中而製成。在篩檢板(聚苯乙烯NBS板，Costar Corning 3604)中，將得自化合物之DMSO溶液之1微升轉移至各井中。將1微升DMSO添加至空白試驗對照井中，並將1微升未經標識之CCL1 (300 nM)添加至背景對照井中。將50微升SPA珠粒-細胞膜混合物添加至各井中。最後，將50微升(30pM) ^{125}I CCL1 (2000Ci/mM)添加至各井中。然後，使板於室溫下培養並振盪(700 rpm) 90分鐘，接著在室溫下30分鐘，無需振盪。將板在Wallac Microbeta計數器中讀取2分鐘/井。

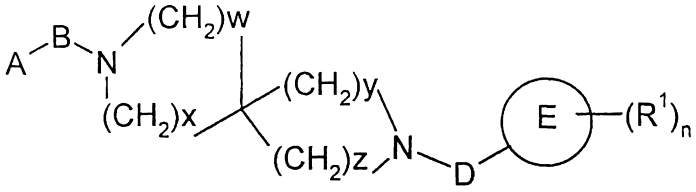
典型數據

化合物	IC_{50} (nM)
3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽	81
3-苯甲醯基-9-(2-丙氧苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽	165
3-苯甲醯基-9-{2-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷三氟醋酸鹽	710

所有實例化合物均具有IC_{50}低於40 μM。

五、中文發明摘要：

本發明係提供以下通式之化合物



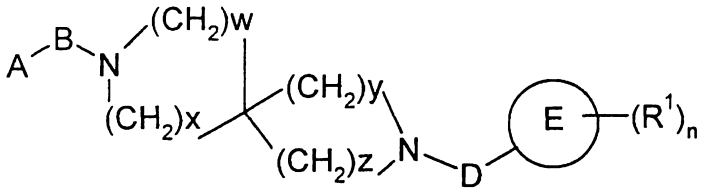
(I)

其中 A, B, W, X, Y, Z, D, E, R^1 及 n 均如本專利說明書中之定義，其製法，含有彼等之醫藥組合物，及其在治療上之用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I)

其中：

w、x、y及z係獨立為1、2或3；

A為苯基、苄基、烷基、C_{3-6}飽和或部份不飽和環烷基，6-員環雜烷基環，含有1或2個選自O或N之雜原子，烷基-芳基、萘基，5-至7-員雜芳族環，含有1至3個雜原子，9-或10-員雙環狀雜芳族環，含有1至4個雜原子，苯基稠合之5至6-員環雜烷基，含有至少一個選自O、S或N之雜原子，或吡啶酮；

A係視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}硫基烷基、SO_2C_{1-6}烷基、NR^2R^3、醯胺、C_{1-6}烷氧羰基、$-NO_2$、C_{1-6}醯基胺基、$-CO_2H$、C_{1-6}羧基烷基、嗎福啉；

苯氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

苯基或二苯基，該苯基與二苯基係獨立視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基或-COOH；

芳氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

或5至7員雜芳族環，含有1至4個選自O、S或N之雜原子，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

R^2與R^3係獨立為鹵素或C_{1-6}烷基，或R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子；

B為基團R^4-R^5，其中

R^4為一個鍵結、-N(R^6)-、-R^7-N(R^8)-、-N(R^9)-R^{10}-、O，C_{1-4}烷基，視情況被N(R^{11})或O插入，C_{2-4}烯基或1,3-丁二烯基或-SO_2-N(R^{12})-；

R^5為C=O或SO_2；

R^6、R^8、R^{11}及R^{12}各獨立為H或C_{1-6}烷基；

R^9為H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羧基烷基；

R^7與R^{10}係獨立為C_{1-4}烷基或C_{3-5}環烷基；

D為C_{1-4}烷基；

E為苯基，或5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子；

各R^1係獨立表示C_{1-6}烷氧基，視情況被一或多個鹵素、C_{4-6}環烷基烷氧基、C_{2-6}烯氧基、鹵素、OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、OR^{11}、OCH_2R^{11}或-S-R^{12}取代；

R^{11}為苯基，或5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且各視情況被一或多個基團取代，取代基選自C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}烷氧基、CF_3或氰基；

R^{12}為C_{1-6}烷基，或R^{12}為苯基，視情況被一或多個鹵素取

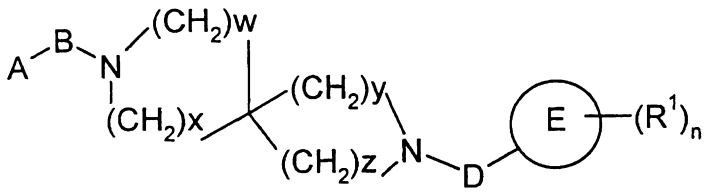
代，且

n為0、1、2、3或4；

其條件是，當E為苯基，w+x大於2，且n為1時，則苯環E間位處之R^1不為苯氧基，

且其條件是，當A-B為乙醯基、甲苯磺醯基或第三丁基氧基-羰基(t-boc)時，則D-E-$(R^1)_n$不為苄基。

2. 一種式(I')化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I')

其中：

w、x、y及z係獨立為1、2或3；

A為苯基、苄基、烷基、C_{3-6}飽和或部份不飽和環烷基，6-員環雜烷基環，含有1或2個選自O或N之雜原子，烷基-芳基、萘基，5-至7-員雜芳族環，含有1至3個雜原子，9-或10-員雙環狀雜芳族環，含有1至4個雜原子，苯基稠合之5至6-員環雜烷基，含有至少一個選自O、S或N之雜原子，或吡啶酮；

A係視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}硫基烷基、SO_2C_{1-6}烷基、NR^2R^3、醯胺、C_{1-6}烷氧羰基、$-NO_2$、C_{1-6}醯基胺基、$-CO_2H$、C_{1-6}羧基烷基、嗎福啉；

苯氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

苯基或二苯基，該苯基與二苯基係獨立視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基或-COOH；

苄氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

或5至7員雜芳族環，含有1至4個選自O、S或N之雜原子，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

R^2與R^3係獨立為鹵素或C_{1-6}烷基，或R^2與R^3和彼等所連接之氮一起形成6-員飽和環，視情況含有另一個雜原子；

B為基團R^4-R^5，其中

R^4為一個鍵結、-N(R^6)-、-R^7-N(R^8)-、-N(R^9)-R^{10}-、O，C_{1-4}烷基，視情況被N(R^{11})或O插入，C_{2-4}烯基或1,3-丁二烯基或-SO_2-N(R^{12})-；

R^5為C=O或SO_2；

R^6、R^8、R^{11}及R^{12}各獨立為H或C_{1-6}烷基；

R^9為H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羧基烷基；

R^7與R^{10}係獨立為C_{1-4}烷基或C_{3-5}環烷基；

D為C_{1-4}烷基；

E為苯基或5-或6-員芳族環，含有一或兩個雜原子；

各R^1係獨立表示C_{1-6}烷氧基，視情況被一或多個鹵素、C_{4-6}環烷基烷氧基、C_{2-6}烯氧基、鹵素、OCH_2CN、COC_{1-6}烷基、

OR^{11}、OCH_2R^{11}或-S-R^{12}取代；

R^{11}為苯基，或5-或6-員飽和或芳族環，含有一或兩個雜原子，且各視情況被一或多個基團取代，取代基選自C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}烷氧基、CF_3或氰基；

R^{12}為C_{1-6}烷基，或R^{12}為苯基，視情況被一或多個鹵素取代，且

n為0、1、2、3或4；

其條件是，當E為苯基，且n為1時，則苯環E間位處之R^1不為苯氧基，

且其條件是，當A-B為乙醯基、甲苯磺醯基或第三丁基氧基-羰基(t-boc)時，則D-E-$(R^1)_n$不為苄基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中w+x不大於4，且y+z不大於4。

4. 如請求項1或2之化合物，其中A為苯基、吡啶基或嘧啶基，各視情況被一或多個基團取代，取代基選自：

鹵素、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-6}烷氧基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}硫基烷基、SO_2C_{1-6}烷基、NR^2R^3、醯胺、C_{1-6}烷氧羰基、-NO_2、C_{1-6}醯基胺基、-CO_2H、C_{1-6}羧基烷基、嗎福啉；

苯氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

苯基或二苯基，該苯基與二苯基係獨立視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基或-COOH；

苄氧基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、

C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基；

或5至7員雜芳族環，含有1至4個選自O、S或N之雜原子，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基。

5. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為$OCH_2CH=CH_2$、丁氧基、丙氧基、環丙基甲氧基、苄氧基、乙氧基、溴基、甲基、氯基、OCH_2CN、氟基、甲氧基、CF_3；或OCH_2R^{11}，其中R^{11}為四氫呋喃、四氫哌喃、氯基噻唑或二甲基噁唑。

6. 如請求項1或2之化合物，其中當E為苯基或6-員芳族環，含有1或2個雜原子，且R^1為苯氧基時，該苯氧基係存在於環E之鄰位。

7. 如請求項1之化合物，其係為：

3-苯甲醯基-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-丁氧基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

1-(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)乙酮，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-第三-丁基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二甲苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(3-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二甲胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(甲磺醯基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

(4-{[9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)二乙胺，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-丙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

1-[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]乙酮，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-乙基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-第三-丁基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯甲腈，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二氯苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-異丙氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(1-萘甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

[3-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]二甲胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(4-甲氧苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

[4-({9-[2-(苄氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基}羰基)苯基]-二乙胺，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(2-氯基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(苄氧基)苄基]-9-(喹啉-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-苯甲醯基-9-(2-丙氧苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-苯甲醯基-9-[2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-丙氧苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲腈，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啡-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嘧啶-5-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-苯甲醯基-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒啡-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(嗒啡-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一

烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-苯甲醯基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-[(5-氯基-2-噻吩基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(3-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3-苯氧基-2-噻吩基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-2-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-甲基吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-氯基異菸鹼醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(1-氧化吡啶-3-基)羰基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苄基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-(喹啉-2-基羰基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]十,癸,分解-7-基]羰基}喹啉，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-{[7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基]羰基}喹啉，

2-(2-異丁氧基苄基)-7-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[3-(4-氯苯基)丙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(3-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[2-(苄氧基)苄基]-7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-4-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-4-基乙醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-2-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(吡啶-3-基乙醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[4-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮

螺[5.5]十一烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-3-基羰基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(2-異丁氧基苄基)-2-異菸鹼醯基-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1-氧化異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹喏啉-2-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}吡啶-2(1H)-酮，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[3-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-甲基異菸鹼醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(環丙基甲氧基)苄基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[1-(2-異丁氧基苯基)乙基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一，

3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(6-異丁氧基吡啶-2-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-{2-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-(2-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[2-(2H-四唑-5-基)苯甲醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-異菸鹼醯基-9-[2-(1,1,2,2-四氟基乙氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基]羰基}苯磺醯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-異菸鹼醯基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-異丁氧基吡啶-3-基)甲基]-9-(嘧啶-4-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-3-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-

羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基乙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-2-噻吩基-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,6-二氯吡啶-4-基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-2,1,3-苯并噻二唑-4-基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-苯氧基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-苯基環丙基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3,9-二氮螺[5.5]

十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-苄基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-環己基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(第三-丁基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}甘胺酸乙酯，

N-環戊基-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,4-二氯苄基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

4-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯，

3-({[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯，

N-(3-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-

羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[2-(4-乙基苯基)乙基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-異丙基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3-氰基苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(2-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(3-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-(4-甲基苯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(2,6-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3,4-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(3,5-二氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-羧

醯胺，

N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-羧醯胺，

N-(4-氯苯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷-2-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

9-(2-異丁氧基苄基)-N-[(2-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-羧醯胺，

N-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-羧醯胺，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(2-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(苯磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-甲基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(苄基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(異丙基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(3-噻吩基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲腈，

3-[(2,5-二甲氧基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲氧苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(3-硝基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-2,9-二氮螺[5.5]十一烷，

7-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷，

2-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-異丙基苯基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(喹啉-8-基磺醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[(4-第三-丁基苯基)磺醯基]-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

N-(4-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯基)乙醯胺，

3-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-羥基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}苯甲酸，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]磺醯基}噻吩-2-羧酸甲酯，

3-{[4-(2-呋喃基)苯基]磺醯基}-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-7-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(5-甲基-1-苯基-1H吡唑-4-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-[(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)磺醯基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基磺醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸，

4-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯甲酸，

2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯甲酸，

(2-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸，

(3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯基)醋酸，

[{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}(苯基)胺基]醋酸，

5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}噻吩-2-羧酸，

(2E,4E)-6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己-2,4-二烯酸，

6-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-6-酮基己酸，

4'-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}聯苯基-4-羧酸，

(3-{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮基乙基}苯基)醋酸，

3-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}-1H-吡唑-5-羧酸，

{2-[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]-2-酮乙氧基}醋酸，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(2-甲氧基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(第三-丁基硫基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[3-(吡啶-2-基氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[(3,5-二乙氧基吡啶-4-基)甲基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-(2-{[9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

3-[2-(烯丙氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[3-(苄氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(4-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(4-甲基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-[2-(4-第三-丁基苯氧基)苄基]-9-(4-氯基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(2,4-二氯苯氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-{2-[(2-氟苯基)硫基]苄基}-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-[2-(烯丙氧基)苄基]-7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(2-{[7-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-2-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(吡啶-3-基氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-[2-(烯丙氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

7-[3-(苄氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(2-{[2-(4-氯基苯甲醯基)-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-[2-(吡啶-3-基氧基)苄基]-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-7-(2-異丁氧基苄基)-2,7-二氮螺[3.5]壬烷，

8-[2-(烯丙氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[3-(苄氧基)苄基]-2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(4-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-[2-(2,4-二氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-{[2-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[2-(烯丙氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[3-(苄氧基)苄基]-8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(3-氯苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-[2-(4-氟基苯氧基)苄基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-{[8-(4-氯基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]甲基}苯氧基)苯甲腈，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-{2-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(4-氟基-3-苯氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-[2-(3-甲基丁氧基)苄基]-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-氟苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-乙氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(4-硝基苯甲醯基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

2-氯基-5-{[9-(2-異丁氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一-3-基]羰基}苯磺醯胺，

3-(2-異丁氧基苄基)-9-(1H-吡咯-3-基羰基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[4-氯基-2-(甲磺醯基)苯甲醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}菸鹼醯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,4-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-[(4-氯苄基)磺醯基]-9-(2-乙氧基苄基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[2-甲氧基-4-(甲硫基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(4-丁氧基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

1-(4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)乙酮，

2-(4-乙基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}喹啉，

2-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷，

2-(2,3-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,3-二甲苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,4-二氯苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-氯基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸

烷，

N,N-二乙基-4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯胺，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}嗎啉，

2-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{2-[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺，

2-[(2-氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)羰基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(2-{[8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-基]羰基}苯基)二甲胺，

2-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(3-氯基-4-甲基苯甲醯基)-8-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-[(4-甲氧基-3-噻吩基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-異丁氧基苄基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(甲磺醯基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-丁氧基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

1-(4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)乙酮，

8-(4-乙基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}喹啉，

8-(4-氯基-2-甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-苯氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(4-第三-丁基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯甲腈，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-嗎福啉-4-基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(6-甲氧基-2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二甲苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]

癸烷，

8-(3,4-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,4-二氯苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-異丙氧基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-氯基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,3-二甲氧苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1-萘甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(3-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-甲氧苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

N,N-二乙基-4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯胺，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(4-丙基苯甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2-氯基異菸鹼醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺

[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

4-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}嗎啉，

8-(3-氯基-2-甲基苯甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(4-{2-[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-2-酮基乙基}苯基)二甲胺，

8-[(2-氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(2-硝基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(3,4-二甲氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(4-氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(4-丁氧基苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,4-二氯苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(3-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(2-甲基-3-呋喃甲醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基乙醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-{[4-(苄氧基)-3-甲氧苯基]乙醯基}-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

8-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)-2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(3-噻吩基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-4-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(吡啶-2-基乙醯基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-異丙基苯基)乙醯基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-{[4-(甲磺醯基)苯基]乙醯基}-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-(1H-吡唑-4-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

2-(2-異丁氧基苄基)-8-[(4-硝基-1H-吡唑-3-基)羰基]-2,8-二氮螺[4.5]癸烷，

(2-{[2-(2-異丁氧基苄基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]羰基}苯基)二甲胺，

及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

9. 一種製備如請求項8之醫藥組合物之方法，其包括將如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

10. 如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療上。

11. 一種如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療。

12. 一種如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係治療化學細胞活素所媒介之疾病，其中化學細胞活素係結合至一或多種化學細胞活素受體。

13. 如請求項12之用途，其中化學細胞活素受體係歸屬於CCR化學細胞活素受體亞族群。

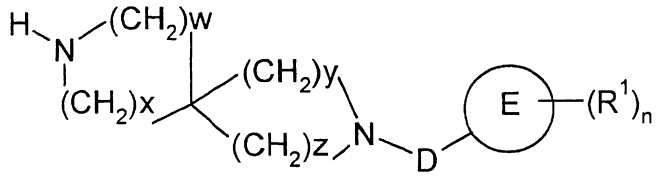
14. 如請求項12或13之用途，其中化學細胞活素受體為CCR8受體。

15. 如請求項14之用途，其中疾病為氣喘。

16. 一種製備如請求項1或2之化合物及其光學異構物、外消旋物及互變異構物以及其藥學上可接受鹽之方法，其包

括：

(a)使式(II)化合物：



(II)

其中R^1、D及E均如式(I)或(I')中之定義，或為其經保護之衍生物，與式(III)化合物反應：

A-B-LG

(III)

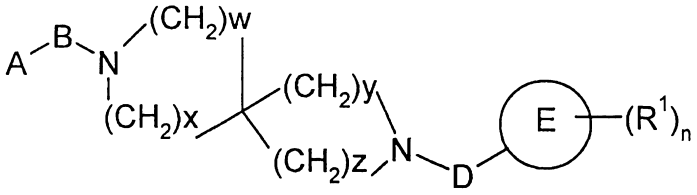
其中A與B均如式(I)或(I')中之定義，或為其經保護之衍生物，且LG為脫離基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)