



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201402545 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：102120595

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. :

C07D205/12 (2006.01)

C07D249/18 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/13

歐洲專利局

12171839.9

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

瑞士

(72)發明人：杭基克 丹尼爾 HUNZIKER, DANIEL (CH)；麥堤 帕雷茲歐 MATTEI, PATRIZIO

(CH)；毛瑟 哈洛德 MAUSER, HARALD (DE)；普朗奧多 馬可 PRUNOTTO,

MARCO (IT)；烏莫 克里斯多夫 ULLMER, CHRISTOPH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 110 頁

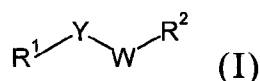
(54)名稱

新穎二氮雜螺環烷及氮雜螺環烷

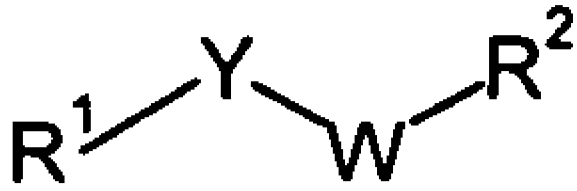
NEW DIAZASPIROCYCLOALKANE AND AZASPIROCYCLOALKANE

(57)摘要

本發明提供具有通式(I)之新穎化合物



其中 R¹、R²、Y 及 W 係如本文所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201402545 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：102120595

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. :

C07D205/12 (2006.01)

C07D249/18 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/13

歐洲專利局

12171839.9

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

瑞士

(72)發明人：杭基克 丹尼爾 HUNZIKER, DANIEL (CH)；麥堤 帕雷茲歐 MATTEI, PATRIZIO

(CH)；毛瑟 哈洛德 MAUSER, HARALD (DE)；普朗奧多 馬可 PRUNOTTO,

MARCO (IT)；烏莫 克里斯多夫 ULLMER, CHRISTOPH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 110 頁

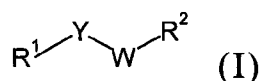
(54)名稱

新穎二氮雜螺環烷及氮雜螺環烷

NEW DIAZASPIROCYCLOALKANE AND AZASPIROCYCLOALKANE

(57)摘要

本發明提供具有通式(I)之新穎化合物



其中 R¹、R²、Y 及 W 係如本文所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。

發明摘要

※ 申請案號： 102120595

※ 申請日： 102.6.10

※IPC 分類：

C07D 205/12 (2006.01)	A61K 31/397 (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)	A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	A61K 31/423 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	A61K 31/438 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)

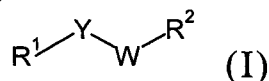
【發明名稱】

新穎二氮雜螺環烷及氮雜螺環烷

NEW DIAZASPIROCYCLOALKANE AND
AZASPIROCYCLOALKANE

【中文】

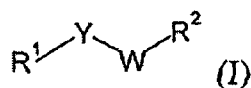
本發明提供具有通式(I)之新穎化合物



其中R¹、R²、Y及W係如本文所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。

【英文】

The invention provides novel compounds having the general formula (I)



wherein R¹, R², Y and W are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

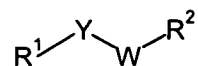
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

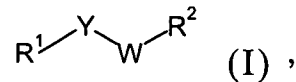
【發明名稱】

新穎二氮雜螺環烷及氮雜螺環烷

NEW DIAZASPIROCYCLOALKANE AND
AZASPIROCYCLOALKANE

本發明係關於適用於治療或預防哺乳動物之有機化合物，且尤其係關於水解磷脂酸合成酶(autotaxin)(ATX)抑制劑，其為溶血磷脂酸(LPA)產生之抑制劑且因此為LPA含量及相關信號傳導之調節劑，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、呼吸系統病狀、血管及心血管病狀、纖維變性病、癌症、眼部病狀、代謝病狀、膽汁鬱積性及其他形式之慢性瘙癢以及急性及慢性器官移植排斥反應。

本發明提供式(I)之新穎化合物

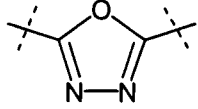
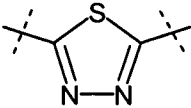


其中

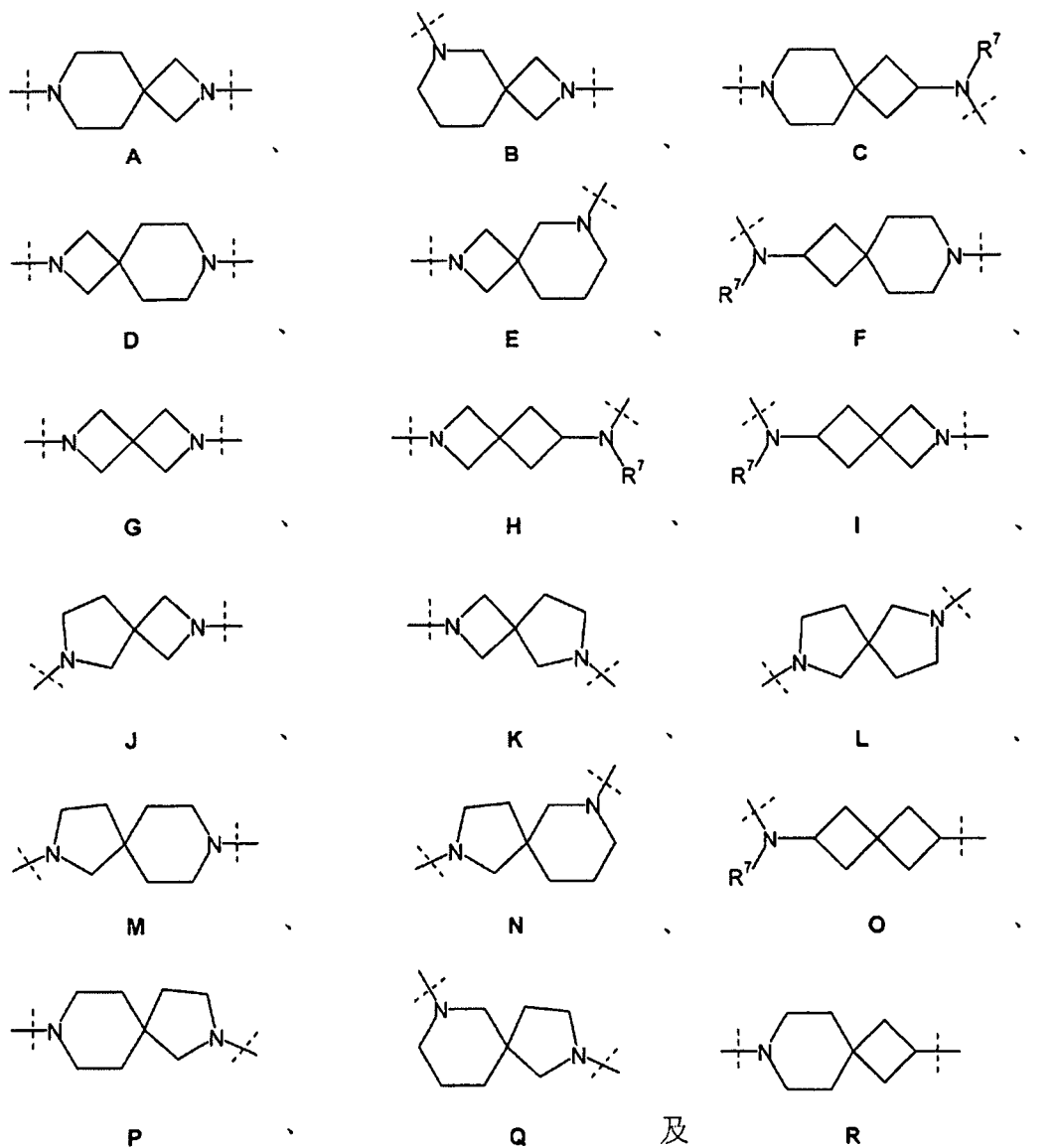
R¹ 為烷基、鹵烷基、環烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、

經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基係經R⁸、R⁹及R¹⁰取代，其中在R¹為烷基且Y為-C(O)-的情況下，則R³係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL；

R² 為-(CR⁴R⁵)_n-R³、-C(O)-R³、-S(O)₂-R³或-C(O)-NR⁶R³；

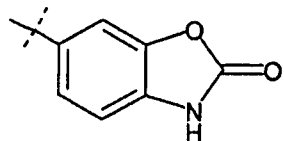
Y 為 -OC(O)-、-NR¹⁴C(O)-、-C(O)-、-S(O)₂-、 或 ，其中在R¹為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烯基或經取代之噻吩基烯基的情況下，則Y不為-OC(O)-；

W 係選自以下環系統之一：

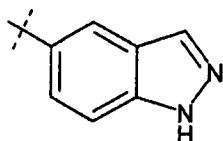


其中在W為環系統M或N之一的情況下，則 R^3 係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL，且其中在W為環系統O的情況下，則 R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ ；

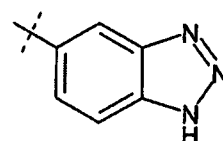
R^3 係選自以下基團：



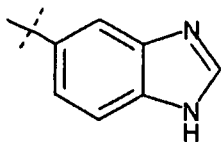
S



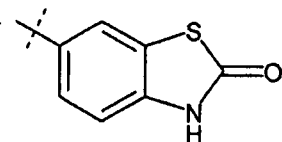
T



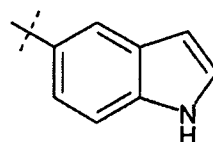
U



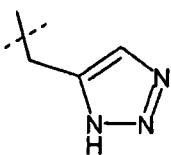
V



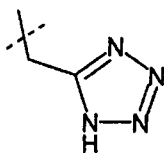
X



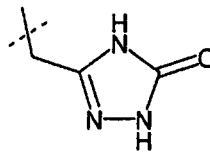
Z



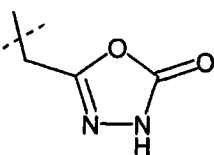
AA



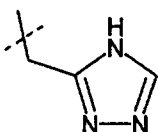
AB



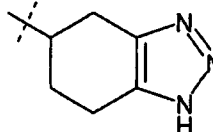
AC



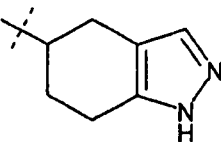
AD



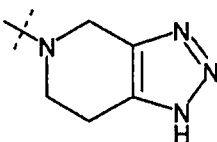
AE



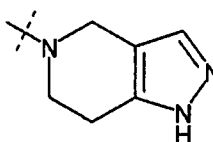
AF



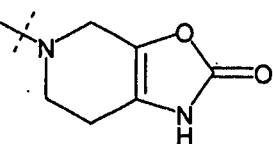
AG



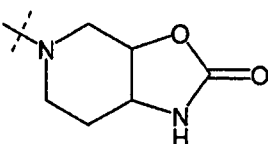
AH



AI

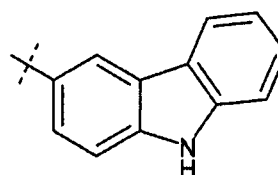


AJ



AK

及



AL

或 R^3 為經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之噻吩基，其中經取代之苯基、經取代之吡啶基及經取代之噻吩基係經 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 取代；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、烷基及環烷基；

R^6 、 R^7 及 R^{14} 係獨立地選自H、烷基及環烷基；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立地選自H、烷基、羧烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、鹵素、羧基、氰基、烷基磺醯基、環烷基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基係在氮原子上經1至2個獨立地選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、羧烷基、烷氧基烷基、烷基羰基及環烷基羰基之取代基取代；

n 為0、1、2或3；

或醫藥學上可接受之鹽。

水解磷脂酸合成酶(ATX)為分泌酶，亦稱為外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶2或溶血磷脂酶D，其對於將溶血磷脂醯膽鹼(LPC)轉化成生物活性信號傳導分子溶血磷脂酸(LPA)非常重要。已證明血漿LPA含量與ATX活性息息相關且因此，據信ATX為細胞外LPA之重要來源。利用原型ATX抑制劑之早期實驗已證明，此種化合物能夠抑制小鼠血漿中之LPA合成活性。1970年代及1980年代早期進行之研究已證明，LPA可引發多種細胞反應；包括平滑肌細胞收縮、血小板活化、細胞增殖、趨向性及其他反應。LPA經由信號傳導至若干個G蛋白偶合受體(GPCR)而介導其效應；第一批成員最初表示為Edg(內皮細胞分化基因)受體或心室區基因-1(vzg-1)，但現稱為LPA受體。原型組現由LPA1/Edg-2/VZG-1、LPA2/Edg-4及LPA3/Edg-7組成。最近，已描述與原型LPA1-3受體相比與核苷酸選擇性嘌呤激導性受體更緊密相關的三種其他LPA受體LPA4/p2y9/GPR23、LPA5/GPR92及LPA6/p2Y5。

ATX-LPA信號傳導軸涉及較大範圍之生理學及病理生理學功能，包括例如神經系統功能、血管發育、心血管生理學、再生、免疫系統功能、慢性炎症、腫瘤轉移及進展、器官纖維化以及肥胖症及/或其他代謝疾病，諸如糖尿病。因此，ATX活性增強及/或LPA含量增加、LPA受體表現改變及對LPA之反應改變可有助於與ATX/LPA軸相關之許多不同病理生理學病狀的起始、進展及/或形成。

根據本發明，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防與水解磷脂酸合成酶之活性及/或溶血磷脂酸(LPA)之生物學活性相關的疾病、病症或病狀。

本文中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯抑制水解磷脂酸合成酶活性且因此抑制LPA產生且調節LPA含量及相關信號傳導。本文所述之水解磷脂酸合成酶抑制劑適用作治療或預防疾病或病狀之藥劑，其中ATX活性及/或LPA信號傳導參與、涉及該疾病之病因或病變或以其他方式與該疾病之至少一種症狀相關。ATX-LPA軸已牽涉例如血管生成、慢性炎症、自體免疫疾病、纖維變性病、癌症及腫瘤轉移及進展、眼病狀、諸如肥胖症及/或糖尿病之代謝病狀、諸如膽汁鬱積性或其他形式之慢性瘙癢之病狀以及急性及慢性器官移植排斥反應。

本發明之目標為式(I)化合物及其上述鹽及酯及其作為治療活性物質之用途；該等化合物、中間物、醫藥組合物、含有該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽或酯之藥物的製造方法；該等化合物、鹽或酯用於治療或預防與ATX之活性及/或溶血磷脂酸(LPA)之生物活性相關之病症或病狀、尤其用於治療或預防以下的用途：腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、呼吸系統病狀、血管及心血管病狀、纖維變性病、癌症、眼部病狀、代謝病狀、膽汁鬱積性及其他形式之慢性瘙癢以及急性及慢性器官移植排斥反應；及該等化合物、鹽

或酯用於製造用以治療或預防以下之藥物的用途：腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、呼吸系統病狀、血管及心血管病狀、纖維變性病、癌症、眼部病狀、代謝病狀、膽汁鬱積性及其他形式之慢性瘙癢以及急性及慢性器官移植排斥反應。

術語「烯基」表示具有2至7個碳原子與至少一個雙鍵之單價直鏈或分支鏈烴基。在特定實施例中，烯基具有2至4個碳原子與至少一個雙鍵。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、異丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。特定烯基為乙烯基。

術語「烷氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'為烷基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。特定烷氧基包括甲氧基。

術語「烷氧基烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之至少一個氫原子已經另一烷氧基置換。烷氧基烷氧基之實例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基及乙氧基丙氧基。特定烷氧基烷氧基包括甲氧基甲氧基及甲氧基乙氧基。

術語「烷氧基烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經烷氧基烷氧基置換。烷氧基烷氧基烷基之實例包括甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基甲基、乙氧基乙氧基甲基、甲氧基丙氧基甲基、乙氧基丙氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基乙基、乙氧基乙氧基乙基、甲氧基丙氧基乙基及乙氧基丙氧基乙基。

術語「烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經烷氧基置換。例示性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基及異丙氧基甲基。特定烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基及異丙氧基甲基。

術語「烷基」表示具有1至12個碳原子之單價直鏈或分支鏈飽和烴基。在特定實施例中，烷基具有1至7個碳原子，且在更特定實施例中具有1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第二丁基、戊基。特定烷基包括甲基、乙基、丙基及異丙基。更特定烷基為甲基。

術語「烷基羰基」表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為烷基。烷基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為甲基或乙基。特定烷基羰基包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為甲基。

術語「烷基磺醯基」表示式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 為烷基。烷基磺醯基之實例包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。特定烷基磺醯基包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 為甲基。

術語「炔基」表示具有2至7個碳原子且包含1、2或3個參鍵之單價直鏈或分支鏈飽和烴基。在特定實施例中，炔基具有2至4個碳原子，包含1或2個參鍵。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丙-2-炔基、異丙炔基及正丁炔基。

術語「胺基」表示 $-NH_2$ 基團。

術語「胺基磺醯基」表示 $-S(O)_2-NH_2$ 基團。

術語「羰基」表示 $-C(O)-$ 基團。

術語「氰基」表示 $-C\equiv N$ 基團。

術語「環烷氧基」表示式 $-O-R'$ 之基團，其中 R' 為環烷基。環烷氧基之實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。特定環烷氧基為環丙氧基。

術語「環烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經環烷氧基置換。環烷氧基烷基之實例包括環丙氧基甲基、環丙氧基乙基、環丁氧基甲基、環丁氧基乙基、環戊氧基甲基、環戊氧基

乙基、環己氧基甲基、環己氧基乙基、環庚氧基甲基、環庚氧基乙基、環辛氧基甲基及環辛氧基乙基。

術語「環烷基」表示具有3至10個環碳原子之單價飽和單環或雙環烴基。在特定實施例中，環烷基表示具有3至8個環碳原子之單價飽和單環烴基。雙環意謂由共有兩個碳原子之兩個飽和碳環組成。特定環烷基為單環環烷基。單環環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為雙環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。特定單環環烷基為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。更特定單環環烷基為環丙基。

術語「環烷基烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之至少一個氫原子經環烷基置換。環烷基烷氧基之實例包括環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環庚基甲氧基及環辛基甲氧基。

術語「環烷基烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子經環烷基烷氧基置換。環烷基烷氧基烷基之實例包括環丙基甲氧基甲基、環丙基甲氧基乙基、環丁基甲氧基甲基、環丁基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環己基甲氧基甲基、環己基甲氧基乙基、環庚基甲氧基甲基、環庚基甲氧基乙基、環辛基甲氧基甲基及環辛基甲氧基乙基。

術語「環烷基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子經環烷基置換。環烷基烷基之實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基丙基、2-環丙基丁基及環戊基丁基。環烷基烷基之特定實例為環丙基甲基、環丙基丁基及2-環丙基丁基。

術語「環烷基羰基」表示式-C(O)-R'之基團，其中R'為環烷基。環烷基羰基之實例包括式-C(O)-R'之基團，其中R'為環丙基。

術語「環烷基磺醯基」表示式-S(O)₂-R'之基團，其中R'為環烷

基。環烷基磺醯基之實例包括式-S(O)₂-R'之基團，其中R'為環丙基。

術語「鹵烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。術語「全鹵烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之所有氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。鹵烷氧基之實例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟甲基乙氧基、三氟二甲基乙氧基及五氟乙氧基。特定鹵烷氧基為三氟甲氧基。

術語「鹵烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經鹵烷氧基置換。鹵烷氧基烷基之實例包括氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、氟乙氧基甲基、二氟乙氧基甲基、三氟乙氧基甲基、氟甲氧基乙基、二氟甲氧基乙基、三氟甲氧基乙基、氟乙氧基乙基、二氟乙氧基乙基、三氟乙氧基乙基、氟甲氧基丙基、二氟甲氧基丙基、三氟甲氧基丙基、氟乙氧基丙基、二氟乙氧基丙基及三氟乙氧基丙基。特定鹵烷氧基烷基為2,2,2-三氟乙氧基乙基。

術語「鹵烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。術語「全鹵烷基」表示烷基，其中該烷基之所有氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基及五氟乙基。特定鹵烷基為三氟甲基。

術語「鹵素」及「鹵基」本文中可互換使用且表示氟、氯、溴或碘。特定鹵素為氯基、氟基及溴基。

在R⁸、R⁹及R¹⁰的情況下，更特定鹵素為氯基。

在R¹²的情況下，更特定鹵素為氟基。

術語「羥基」表示-OH基團。

術語「羥烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經羥基置換。羥烷基之實例包括羥甲基、羥乙基、羥基-1-甲基-乙基、

經丙基、經甲基丙基及二經基丙基。特定實例為經甲基及經乙基。

術語「苯氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'為苯基。

術語「苯氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經苯氧基置換。例示性苯氧基烷基包括苯氧基甲基、苯氧基乙基及苯氧基丙基。特定烷氧基烷基為苯氧基甲基。

術語「苯基烯基」表示烯基，其中該烯基之至少一個氫原子已經苯基置換。特定苯基烯基為苯基乙烯基。

術語「苯基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經苯基置換。特定苯基烷基為苯甲基、苯乙基及苯基丙基。更特定苯基烷基為苯甲基、苯乙-1-基、苯乙-2-基及苯基丙基。更特定苯基烷基為苯甲基。

術語「苯基炔基」表示炔基，其中該炔基之至少一個氫原子已經苯基置換。特定苯基炔基為苯基乙炔基。

術語「苯基環烷基」表示環烷基，其中該環烷基之至少一個氫原子已經苯基置換。特定苯基環烷基為苯基環丙基。

術語「吡啶基烯基」表示烯基，其中該烯基之至少一個氫原子已經吡啶基置換。特定吡啶基烯基為吡啶基乙烯基。

術語「吡啶基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經吡啶基置換。特定吡啶基烷基為吡啶基甲基、吡啶基乙基及吡啶基丙基。更特定吡啶基烷基為吡啶基甲基。

術語「吡啶基炔基」表示炔基，其中該炔基之至少一個氫原子已經吡啶基置換。特定吡啶基炔基為吡啶基乙炔基。

術語「噻吩基烯基」表示烯基，其中該烯基之至少一個氫原子已經噻吩基置換。特定噻吩基烯基為噻吩基乙烯基。

術語「噻吩基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經噻吩基置換。特定噻吩基烷基為噻吩基甲基、噻吩基乙基及噻吩

基丙基。更特定噻吩基烷基為噻吩基甲基。

術語「噻吩基炔基」表示炔基，其中該炔基之至少一個氫原子已經噻吩基置換。特定噻吩基炔基為噻吩基乙炔基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性的彼等鹽，其在生物學上或其他方面不會不合需要。鹽係與無機酸及有機酸形成，無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，特定言之鹽酸，且有機酸諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸及其類似物。另外，此等鹽可藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下各物之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然產生的經取代之胺；環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亞胺樹脂及其類似物。式(I)化合物之特定醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽及檸檬酸鹽。

「醫藥學上可接受之酯」意謂通式(I)化合物可在官能基處衍生以提供能夠在活體內轉化回母體化合物之衍生物。該等化合物之實例包括生理學上可接受且代謝上不穩定之酯衍生物，諸如甲氧基甲酯、甲基硫甲酯及特戊醯氧基甲酯。另外，類似於代謝上不穩定之酯，能夠在活體內產生通式(I)之母體化合物的通式(I)化合物之任何生理學上可接受之等效物皆處於本發明之範疇內。

術語「保護基」(PG)表示選擇性地阻斷多官能化合物中之反應性位點以使得化學反應可以與其合成化學習知相關的方式選擇性地在另

一未經保護之反應性位點處進行的基團。保護基可在適當點處加以移除。例示性保護基為胺基保護基、羧基保護基或羥基保護基。特定保護基為第三丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)及苄基(Bn)。更特定保護基為第三丁氧基羰基(Boc)及苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

縮寫uM意謂微莫耳濃度且等效於符號 μM 。

縮寫uL意謂微升且等效於符號 μL 。

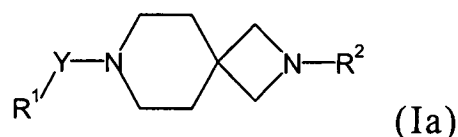
縮寫ug意謂微克且等效於符號 μg 。

式(I)化合物可含有若干個不對稱中心且可以光學純對映異構體、對映異構體混合物(諸如外消旋物)、光學純非對映異構體、非對映異構體混合物、非對映異構體外消旋物或非對映異構體外消旋物混合物之形式存在。

根據 Cahn-Ingold-Prelog 慣例，不對稱碳原子可具有「R」或「S」組態。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽或酯，特定言之如本文所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，更特定言之如本文所述之式(I)化合物。

取代基Y及 R^2 分別連接於如本文所述之環系統W之左手側及右手側。舉例而言，在W為A的情況下，則如本文所述之式(I)化合物具有式(Ia)。



本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經

取代之1H-吡啶-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基、經取代之1H-吡啶-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基、經取代之1H-吡啶-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基、經取代之1H-吡啶-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。

本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基或經取代之苯基烯基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基及經取代之苯基烯基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經取代之苯基烷基或經取代之苯基烯基，其中經取代之苯基烷基及經取代之苯基烯基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為3,5-二氯苯甲基、3-氯-5-(甲磺醯基)苯甲基、3-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲基或3,5-二氯苯基乙烯基。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經 R^8 、 R^9 及

R^{10} 取代之苯基烷基。

本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為3,5-二氯苯甲基、3-氯-5-(甲磺醯基)苯甲基或3-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲基。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代之苯基烯基。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^1 為3,5-二氯苯基乙烯基。

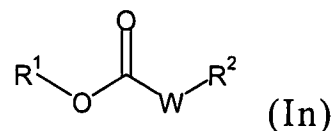
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-R^3$ 。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中Y為 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)-$ ，其中在 R^1 為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烯基或經取代之噻吩基烯基的情況下，則Y不為 $-OC(O)-$ 。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中Y為 $-OC(O)-$ 且 R^1 不為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烯基或經取代之噻吩基烯基。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中Y為 $-C(O)-$ 。

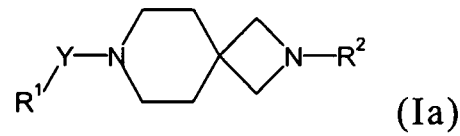
本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中Y為 $-C(O)-$ ，且具有式(In)。



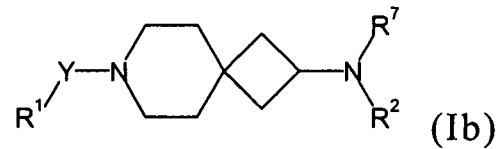
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W係選自環系統A、C、D、H、I、J、L、M、N、O、Q及R之一，其中在W為環系統M或N之一的情況下，則 R^3 係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及

AL，且其中在W為環系統O的情況下，則R²為-C(O)-NR⁶R³。

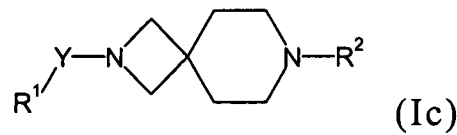
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為A，且具有式(Ia)。



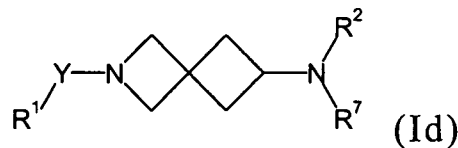
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為C，且具有式(Ib)。



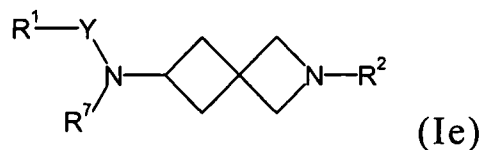
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為D，且具有式(Ic)。



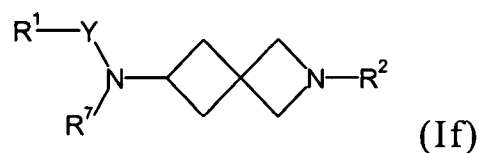
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為H，且具有式(Id)。



本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為I，且具有式(Ie)。

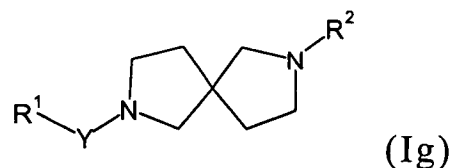


本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為J，且具有式(If)。

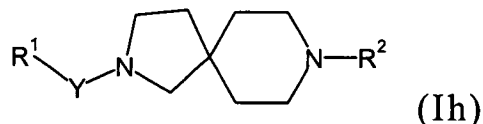


本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W

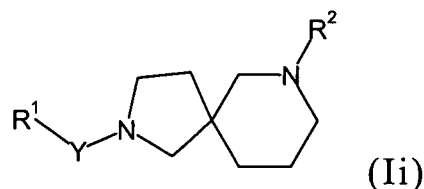
為L，且具有式(Ig)。



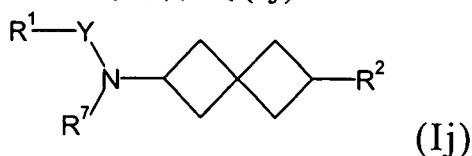
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為M， R^3 係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL，且具有式(Ih)。



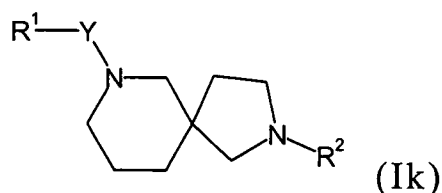
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為N， R^3 係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL，且具有式(Ii)。



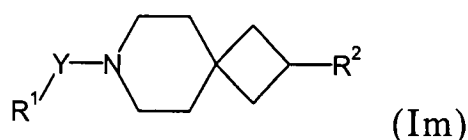
本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為O， R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ ，且具有式(Ij)。



本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為Q，且具有式(Ik)。



本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為R，且具有式(Im)。



本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W係選自環系統A及H之一。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中W為環系統A。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中R³為經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之噻吩基，其中經取代之苯基、經取代之吡啶基及經取代之噻吩基係經R¹¹、R¹²及R¹³取代。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R³係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC及AD。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中R³為經R¹¹、R¹²及R¹³取代之苯基。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R³係選自基團S、U、X、AA及AF。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R³係選自基團S、U、X及AA。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R³係選自基團S、U及AF。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R³係選自基團S及U。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R⁴及R⁵為H。

本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R⁶、R⁷及R¹⁴為H。

本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中R⁸、R⁹及R¹⁰係獨立地選自H、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基及烷基磺醯基。

本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^8 為H、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基或烷基磺醯基。

此外，本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^8 為鹵烷氧基、鹵素或烷基磺醯基。

此外，本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^8 為鹵素或烷基磺醯基。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中 R^9 為H、烷基、鹵烷基或鹵素。

本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^9 為烷基、鹵烷基或鹵素。

本發明之一個更特定實施例為本如文所述之式(I)化合物，其中 R^9 為鹵烷基或鹵素。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 為H或鹵素。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 為H。

本發明之另一實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立地選自H、鹵烷氧基、鹵素、羥基、經取代之胺基磺醯基及經取代之胺基，其中經取代之胺基磺醯基及經取代之胺基係在氮原子上經2個氫取代。

本發明之一個更特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{11} 為鹵烷氧基、鹵素、經取代之胺基磺醯基或經取代之胺基，其中經取代之胺基磺醯基及經取代之胺基係在氮原子上經2個氫取代。

本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{12} 為H或羥基。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其中 R^{13} 為H。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物，其中n為0或1。

如本文所述之式(I)化合物之特定實例係選自

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
4-氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-氯苯甲酯；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-
基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-1-酮；

1-(2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-
(3,5-二氯苯基)丙-1-酮；

2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二
氯苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲
酯；

N-(2-(4-苯基丁醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]
三唑-5-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸苯甲
酯；

N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并
[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺；

[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

6-(4-胺基-3-羥基苯甲醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(3-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯；

(1H-苯并三唑-5-基)-{7-[2-(3-氯-苯基)-乙烷磺醯基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬-2-基}-甲酮；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

7-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸[2-(4-苯基-丁醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-醯胺；

6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯；

2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸{2-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙醯基]-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基}-醯胺；

6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

[2-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-((2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

6-[(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(3,5-二氯苯氧基)乙酮；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(3,5-二氯苯基)甲酮；

6-{7-[(E)-3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯醯基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-羰基}-3H-苯并噁唑-2-酮；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(反-2-(3,5-二氟苯基)環丙基)甲酮；

(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯-1H-吡啶-2-基)甲酮；

(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯苯并呋喃-2-基)甲酮；

(E)-N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-N-(3,5-二氯苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲醯胺；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(5-氯異吡啶啉-2-基)甲酮；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
4-氯-3-氟苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(2,6-二氯吡啶-4-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3,4-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
2,4-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(6-氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
1-(3,5-二氯苯基)乙酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(5-氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(5-溴吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(4,6-二氯吡啶-2-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-氯-4-氟苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(5-氯噻吩-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
噻吩-3-基甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
(5-溴噻吩-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
4-(三氟甲基)苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸
3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
2,4,6-三氯苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-
5-三氟甲氧基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-三氟
甲基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-
5-氟基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-
4-氟-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬
烷-7-甲酸4-(三氟甲基)苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氟-
5-三氟甲基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-
4-甲基-苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲酯；

6-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基胺甲醯基)螺[3.3]庚烷-2-基胺基甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-[(3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺甲醯基]-7-氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所述之式(I)化合物之特定實例亦選自：

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮；

3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)乙酮；

2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮；

1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3-氯苯基)丙-2-炔-1-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-炔-1-酮；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

(-)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

(+)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯(對映異構體A)；

2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯(對映異構體B)；

及其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所述之式(I)化合物之其他特定實例係選自

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬
烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬
烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-
7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-
甲酸[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

(+)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺
[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所述之式(I)化合物之更特定實施例亦選自：

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸
3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬
烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬
烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸 3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

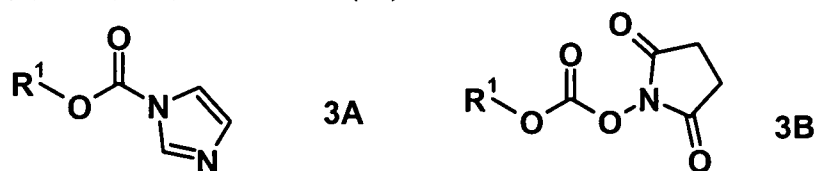
及其醫藥學上可接受之鹽。

用於製造如本文所述之式(I)化合物之方法為本發明之一個目標。

本發明之式(I)化合物的製備可以依序或收斂合成途徑進行。本發明之合成示於以下通用流程中。進行反應及純化所得產物所需的技術為熟習此項技術者已知的。在反應期間產生對映異構體或非對映異構體之混合物的情況下，可藉由本文所述或熟習此項技術者已知的方法(諸如對掌性層析或結晶)來分離此等對映異構體或非對映異構體。以下方法描述中所用之取代基及指數具有本文給出之含義。

通式(I)之化合物可藉由使用此項技術中熟知的方法由胺前驅物 H-W-R² (1)及適當試劑合成。

舉例而言，使胺1與式R¹-O-C(O)-Cl (2)之適合氯甲酸酯，或與式(3A)之咪唑-1-甲酸酯，或與式(3B)之碳酸丁二醯亞胺酯衍生物反應，產生式(I)化合物，其中Y為-OC(O)-。



該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物之適合溶劑中，在例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀之鹼存在或不存在下，在0°C與溶劑或溶劑混合物之沸點之間的溫度下進行。

氯甲酸酯2可得自市面，或可藉由熟習此項技術者已知的方法由

式 R^1 -OH之相應醇藉由與光氣或光氣等效物(例如雙光氣、三光氣)反應而合成。

咪唑-1-甲酸酯**3A**係由式 R^1 -OH之相應醇藉由與1,1'-羰基二咪唑反應而合成。該反應係在室溫下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈之溶劑中進行。通常不分離咪唑-1-甲酸酯**3A**，而是直接與如上文所述胺**1**反應。

碳酸丁二醯亞胺酯衍生物**3B**係由式 R^1 -OH之相應醇藉由與碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯反應而合成。該反應係在室溫下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈之溶劑中，視情況在例如三乙胺之鹼存在下進行。通常不分離碳酸丁二醯亞胺酯衍生物**3B**，而是直接與如上文所述之胺**1**反應。

式 R^1 -OH之醇可得自市面，或可藉由本文所述或此項技術中已知的方法來製得。

或者，使胺**1**與式 R^1 -N(R^{14})-C(O)-Cl之適合N-(氯羰基)胺(**4**)反應，或在 R^{14} 為H的情況下，與式 R^1 -NCO之異氰酸酯(**5**)反應，得到式(I)化合物，其中Y為-N R^{14} C(O)-。

N-(氯羰基)胺(**4**)係如文獻中所述由式 R^1 -N(R^{14})H之相應胺與光氣或光氣等效物反應而合成。

異氰酸酯**5**可得自市面，或可如文獻中所述由式 R^1 -NH₂之相應胺與光氣或光氣等效物(例如雙光氣、三光氣、1,1'-羰基二咪唑)反應來製備。

或者，使胺**1**與式 R^1 -COOH之適合羧酸(**6**)反應，產生式(I)化合物，其中Y為-C(O)-。該反應係在諸如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄或六氟磷酸溴-參-N-吡咯啶基-磷之偶合

劑存在下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮及其混合物之非質子性溶劑中，在-40°C至80°C之溫度下，在諸如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉及/或4-(二甲基胺基)吡啶之鹼存在或不存在下進行。

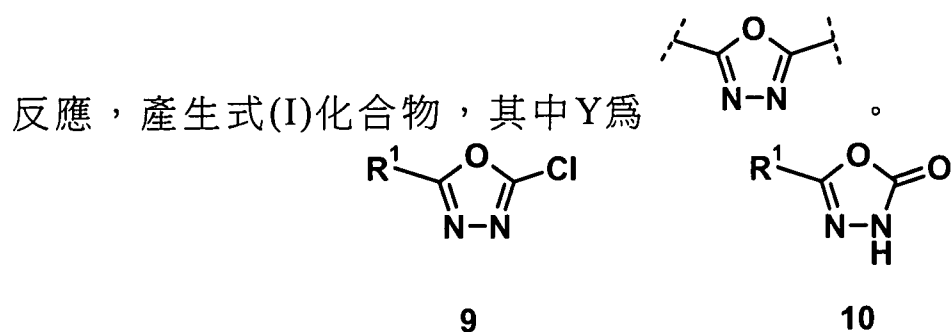
亦可使胺**1**與諸如式R¹-COCl之醯氯的適合醯化試劑**(7)**反應，產生式(I)化合物，其中Y為-C(O)-。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如三乙胺或4-甲基嗎啉之鹼存在下，在0°C至80°C之溫度下進行。

羧酸**(6)**及醯鹵**(7)**可得自市面，或可如本文中或文獻中所述來製備。

或者，使胺**1**與式R¹-SO₂Cl之適合磺醯氯**(8)**反應，產生式(I)化合物，其中Y為-S(O₂)-。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物之適合溶劑中，在例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀之鹼存在下，在0°C至溶劑或溶劑混合物之沸點的溫度下進行。

磺醯氯**(8)**可得自市面，或可如本文中或文獻中所述來合成。

或者，使胺**1**與通式**9**之適合氯噁二唑試劑或與噁二唑酮試劑**10**



在式(I)化合物係由胺**1**及氯噁二唑**9**產生的情況下，該反應係在例如碳酸鉀、三乙胺或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯之鹼存在下，在諸如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷之溶劑中，在20°C至150°C之溫度下進行。

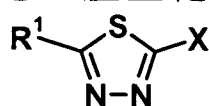
在式(I)化合物係由胺**1**及噁二唑酮**10**產生的情況下，該反應係在例如六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-鎘之偶合劑及例如二異丙基乙胺或4-甲基嗎啉之鹼存在下，在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在20°C至100°C之溫度下進行，如文獻(*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1755)中所述。

噁二唑酮**10**可得自市面，或可如實驗部分中所述來製得。

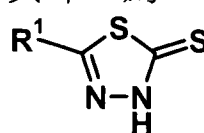
氯噁二唑**9**可得自市面，或可由相應噁二唑酮在60°C至120°C之溫度下與例如氧氯化磷及/或五氯化磷之適合鹵化劑反應來製得。

或者，使胺**1**與通式**11** (X=Cl或Br)之適合鹵基噻二唑試劑或與噻

二唑硫酮試劑**12**反應，產生化合物(I)，其中Y為



11



12

在式(I)化合物係由胺**1**及鹵基噻二唑**11**產生的情況下，該反應係在例如碳酸鉀、三乙胺或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯之鹼存在下，在諸如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷之溶劑中，在20°C至150°C之溫度下進行。

在式(I)化合物係由胺**1**及噻二唑硫酮**12**產生的情況下，該反應係在諸如乙醇或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在20°C至100°C之溫度下進行，如文獻中所述。

噻二唑硫酮**12**可得自市面，或可如文獻中所述來製得。

鹵基噻二唑**11**可得自市面，或可如文獻中所述來製得。

通式H-W-R²之胺(**1**)係由經適當保護之前驅物PG-W-R² (**13**)合成。適合保護基(PG)為第三丁氧基羰基、苄氧羰基及經取代之苄氧羰基，諸如3,5-二氯苄氧羰基。可使用此項技術中已知的方法及試劑脫

除中間物**13**之保護基。

舉例而言，在PG為視情況經取代之苄氧羰基的情況下，脫除保護基可藉由氫化作用在1巴至100巴之壓力下，在諸如鈀/活性炭之適合催化劑存在下，在20°C至150°C之溫度下，在諸如甲醇或乙醇之溶劑中進行。

或者，在PG為第三丁氧基羰基的情況下，脫除保護基可在例如鹽酸或三氟乙酸之適合酸存在下，在諸如水、2-丙醇、二氯甲烷或1,4-二噁烷之溶劑中，在0°C至30°C之溫度下進行。

胺基甲酸酯**13**，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q，由通式結構PG-W-R² (**13A**)表示。PG為適合保護基，例如第三丁氧基羰基、苄氧羰基及經取代之苄氧羰基，諸如3,5-二氯苄氧羰基。

胺基甲酸酯**13A**可藉由使用此項技術中已知的方法由通式PG-W-H之胺前驅物(**14**)與適當試劑反應來製得。

舉例而言，使**14**與通式X-(CR⁴R⁵)_n-R³之烷基化劑(**15**)反應，其中X為離去基，諸如Cl、Br、I或OSO₂CH₃，產生**13A**，其中R²為-(CR⁴R⁵)_n-R³。此反應係在諸如四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在例如三乙胺或碳酸鉀之鹼存在下，在0°C至100°C之溫度下進行。

或者，對於式**13A**之化合物，其中R²為-(CR⁴R⁵)_n-R³，R⁴為氫、烷基或環烷基，R⁵為H且n為1，使胺**14**與通式R⁴-C(O)-R³之醛或酮(**16**)在還原胺化反應中反應，產生**13A**。此反應係在適合還原劑(例如硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下，在溶劑(諸如甲醇、乙酸、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷或其混合物)中，在0°C至50°C間之溫度進行。

或者，使胺**14**與式R³-COOH之適合羧酸(**17**)反應，產生式**13A**之

化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-R^3$ 。該反應係在偶合劑(諸如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂或六氟磷酸溴-參-吡咯啉基-鎂)存在下，在非質子溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮及其混合物)中，在 -40°C 至 80°C 間之溫度，在鹼(諸如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉及/或4-(二甲基胺基)吡啶)存在或不存在下進行。

或者，使胺**14**與式 R^3-SO_2Cl 之適合磺醯氯(**18**)反應，產生式**13A**之化合物，其中 R^2 為 $-S(O_2)-R^3$ 。該反應係在適合溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物)中，在鹼(例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀)存在下，在 0°C 至溶劑或溶劑混合物之沸點的溫度進行。

或者，使胺**14**與式 $R^3-N(R^6)-C(O)-Cl$ 之適合N-(氯羰基)胺(**19**)反應，產生式**13A**之化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ ，或與式 R^3-NCO 之異氰酸酯(**20**)反應，產生式**13A**之化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ 且 R^6 為H。

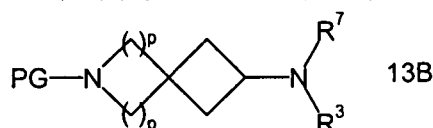
或者，使胺**14**與光氣或光氣相等物(雙光氣、三光氣)在鹼(例如吡啶、三乙胺)存在下，在溶劑(諸如二氯甲烷或四氫呋喃)中反應，得到式PG-W-C(O)Cl之相應N-(氯羰基)胺(**21**)，接著使其與式 $HN(R^6)R^3$ 之胺(**22**)反應，產生式**13A**之化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ 。

N-(氯羰基)胺**19**係由相應胺**22**與光氣或光氣等效物(雙光氣、三光氣)反應來合成，如文獻中所述。

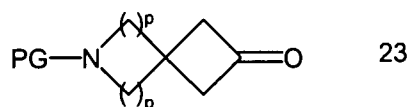
異氰酸酯**20**可得自市面，或可如文獻中所述由式 R^3-NH_2 之相應胺與光氣或光氣等效物(例如雙光氣、三光氣、1,1'-羰基二咪唑)反應來製備。

胺**14**、烷基化劑**15**、醛/酮**16**、羧酸**17**、磺醯氨**18**及胺**22**可得自市面，或可如實驗部分中所述來合成。

胺基甲酸酯**13**，其中W為C或H， R^2 為 $-(CR^4R^5)_n-R^3$ 且n為0，係由通式**13B**表示，其中p為1或2且PG為適合保護基，例如第三丁氧基羰基、苄氧羰基及經取代之苄氧羰基，諸如3,5-二氯苄氧羰基。

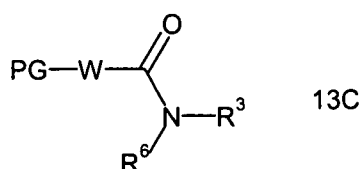


化合物**13B**係由酮**23**（其中p為1或2）在例如硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉之適合還原劑存在下，在諸如甲醇、乙酸、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷或其混合物之溶劑中，在0°C至50°C之溫度下與式 $HN(R^7)R^3$ 之胺(**24**)反應來製得。

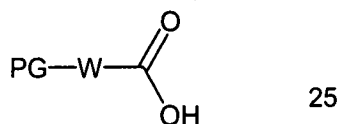


酮**23**及胺**24**可得自市面，或可如實驗部分中所述來製備。

胺基甲酸酯**13**，其中W為O或R且 R^2 為 $-C(O)-N(R^6)R^3$ ，係由通式**13C**表示。



醯胺**13C**係由羧酸**25**與式 $HN(R^6)R^3$ 之胺(**22**)的偶合反應來製得。



該反應係在諸如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄或六氟磷酸溴-參-N-吡咯啶基-磷之偶合劑存在下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮及

其混合物之非質子性溶劑中，在 -40°C 至 80°C 之溫度下，在諸如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉及/或4-(二甲基胺基)吡啶之鹼存在或不存在下進行。

羧酸**25**可得自市面，或可如文獻中所述來製得。

式(I)化合物，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q，可藉由使用此項技術中已知的方法由通式 $\text{R}^1\text{-Y-W-H}$ 之胺前驅物(**26**)與適當試劑反應來製得。

舉例而言，使式**26**之胺與通式 $\text{X-(CR}^4\text{R}^5)_n\text{-R}^3$ (其中X為離去基，諸如Cl、Br、I或 OSO_2CH_3)之烷基化劑(**15**)反應，產生式(I)化合物，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q，且 R^2 為 $\text{-(CR}^4\text{R}^5)_n\text{-R}^3$ 。此反應係在諸如四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在例如三乙胺或碳酸鉀之鹼存在下，在 0°C 至 100°C 之溫度下進行。

或者，使式**26**之胺與通式 $\text{R}^4\text{-C(O)-R}^3$ 之醛或酮(**16**)在還原胺化反應中進行反應，產生式(I)化合物，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q， R^2 為 $\text{-(CR}^4\text{R}^5)_n\text{-R}^3$ ， R^4 為氫、烷基或環烷基， R^5 為H且n為1。此反應係在例如硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉之適合還原劑存在下，在諸如甲醇、乙酸、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷或其混合物之溶劑中，在 0°C 至 50°C 之溫度下進行。

或者，使胺**26**與式 $\text{R}^3\text{-COOH}$ 之適合羧酸(**17**)反應，產生式(I)化合物，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q且 R^2 為 -C(O)-R^3 。該反應係在諸如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄或六氟磷酸溴-參-N-吡咯啶基-磷之偶合劑存在下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基

吡咯啉酮及其混合物之非質子性溶劑中，在 -40°C 至 80°C 之溫度下，在諸如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉及/或4-(二甲基胺基)吡啶之鹼存在或不存在下進行。

或者，使胺**26**與式 $\text{R}^3\text{-SO}_2\text{Cl}$ 之適合磺醯氯(**18**)反應，產生式(I)化合物，其中W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q且 R^2 為 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{-R}^3$ 。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物之適合溶劑中，在例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀之鹼存在下，在 0°C 至溶劑或溶劑混合物之沸點的溫度下進行。

或者，使式**26**之胺與式 $\text{R}^3\text{-N}(\text{R}^6)\text{-C}(\text{O})\text{-Cl}$ 之適合N-(氯羰基)胺(**19**)反應，產生式(I)化合物，其中 R^2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^3$ ，或與異氰酸酯 $\text{R}^3\text{-NCO}$ (**20**)反應，產生式(I)化合物，其中 R^2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^3$ 且 R^6 為H。

胺**26**可由式 $\text{R}^1\text{-Y-W-C}(\text{O})\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$ 之其胺基甲酸第三丁酯衍生物(**27**)藉由脫除胺基甲酸酯保護基來合成。該脫除保護基可在例如鹽酸或三氟乙酸之適合酸存在下，在諸如水、2-丙醇、二氯甲烷或1,4-二噁烷之溶劑中，在 0°C 至 30°C 之溫度下進行。

胺基甲酸第三丁酯**27**可藉由使用此項技術中所熟知的方法由式 $\text{H-W-C}(\text{O})\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$ 之胺前驅物(**28**)及適當試劑合成。

舉例而言，使式**28**之胺與式 $\text{R}^1\text{-O-C}(\text{O})\text{-Cl}$ 之適合氯甲酸酯(**2**)或與式(**3A**)之咪唑-1-甲酸酯或與式(**3B**)之碳酸丁二醯亞胺酯衍生物反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{OC}(\text{O})-$ 。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物之適合溶劑中，在存在或不存在例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀之鹼的情況下，在 0°C 與溶劑或溶劑混合物之沸點之間的溫度下進行。

或者，使式**28**之胺與式 $\text{R}^1\text{-N}(\text{R}^{14})\text{-C}(\text{O})\text{-Cl}$ 之適合N-(氯羰基)胺(**4**)

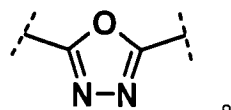
反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})-$ ，或與式 R^1-NCO 之異氰酸酯(**5**)反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})-$ 且 R^{14} 為H。

或者，使胺**28**與式 R^1-COOH 之適合羧酸(**6**)反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。該反應係在諸如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錫、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錫或六氟磷酸溴-參-N-吡咯啶基-磷之偶合劑存在下，在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮及其混合物之非質子性溶劑中，在 -40°C 至 80°C 之溫度下，在諸如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉及/或4-(二甲基胺基)吡啶之鹼存在或不存在下進行。

亦可使胺**28**與諸如式 R^1-COCl 之醯氯的適合醯化試劑(**7**)反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如三乙胺或4-甲基嗎啉之鹼存在下，在 0°C 至 80°C 之溫度下進行。

或者，使胺**1**與式 $\text{R}^1-\text{SO}_2\text{Cl}$ 之適合磺醯氯(**8**)反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 。該反應係在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、水或其混合物之適合溶劑中，在例如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、碳酸氫鉀、碳酸鉀之鹼存在下，在 0°C 至溶劑或溶劑混合物之沸點的溫度下進行。

或者，使胺**28**與通式**9**之適合氮噁二唑試劑或與噁二唑酮試劑**10**

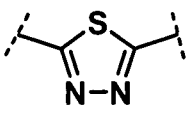


反應，產生式**27**之化合物，其中Y為

在**27**係由胺**28**及氮噁二唑**9**製造的情況下，該反應係在例如碳酸鉀、三乙胺或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯之鹼存在下，在諸如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷之溶劑中，在 20°C 至

150°C之溫度下進行。

在**27**係由胺**28**及噻二唑酮**10**製造的情況下，該反應係在例如六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-鎘之偶合劑及例如二異丙基乙胺或4-甲基嗎啉之鹼存在下，在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在20°C至100°C之溫度下進行，如文獻(*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1755)中所述。

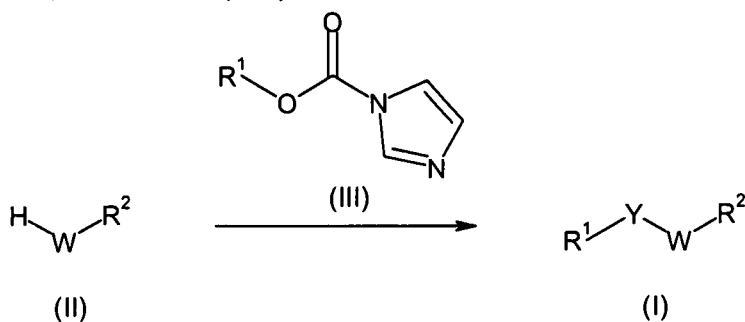
或者，使胺**28**與通式**11** (X=Cl或Br)之適合鹵基噻二唑試劑或與噻二唑硫酮試劑**12**反應，產生式**27**之化合物，其中Y為 。

在**27**係由胺**28**及鹵基噻二唑**11**製造的情況下，該反應係在例如碳酸鉀、三乙胺或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯之鹼存在下，在諸如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷之溶劑中，在20°C至150°C之溫度下進行。

在**27**係由胺**28**及噻二唑硫酮**12**製造的情況下，該反應係在諸如乙醇或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在20°C至100°C之溫度下進行，如文獻中所述。

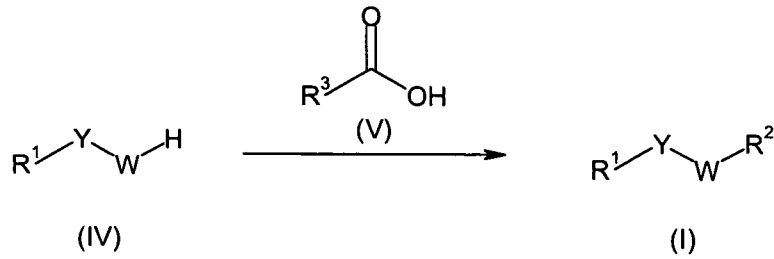
此外，本發明之一個實施例為一種製備如上文所定義之式(I)化合物的方法，該方法包含：

a)使式(II)化合物在式(III)化合物存在下反應；



或

b)使式(IV)化合物在式(V)化合物存在下反應；



其中在步驟a)中， R^1 、 R^2 及 W 如上文所定義， Y 為 $-\text{C}(\text{O})-$ ，且式(I)化合物具有式(In)，且其中在步驟b)中， R^1 及 Y 如上文所定義， W 為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q，且 R^2 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 。

詳言之，步驟a)係在諸如六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄之偶合劑存在下，在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如4-甲基嗎啉之鹼存在下且在 -78°C 與回流溫度之間所含的溫度下、尤其在 -10°C 與室溫之間的溫度下進行。

詳言之，步驟b)係在諸如乙腈之非質子性溶劑中，在諸如三乙胺之鹼存在下且在 0°C 與回流溫度之間所含的溫度下、尤其在室溫與回流溫度之間的溫度下進行。

此外，本發明之一個目標為一種如本文所述之式(I)化合物，其係用作治療活性物質。

同樣，本發明之一目標為包含如本文所述之式(I)化合物及治療惰性載劑的醫藥組合物。

本發明之一個目標為如本文所述之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、呼吸系統病狀、血管及心血管病狀、纖維變性病、癌症、眼部病狀、代謝病狀、膽汁鬱積性及其他形式之慢性瘙癢以及急性及慢性器官移植排斥反應。

腎臟病狀包括(但不限於)急性腎臟損傷及伴隨及不伴隨蛋白尿之慢性腎病，包括晚期腎病(ESRD)。更詳細言之，此病狀包括肌酸酐

廓清率降低及腎小球濾過率降低、微量白蛋白尿、白蛋白尿及蛋白尿、伴隨網狀腎小球膜基質擴增伴隨或不伴隨細胞數顯著增多的腎小球硬化症(尤其是糖尿病性腎病及澱粉樣變性病)、腎小球毛細血管之局部血栓形成(尤其是血栓形成性微血管病)、整體纖維素樣壞死、缺血性病變、惡性腎硬化(諸如缺血性收縮、腎血流量減少及腎臟動脈病)、如腎小球腎炎實體中之毛細血管內(內皮及腎小球膜)及/或毛細血管外細胞(新月細胞)腫脹及增殖、局部節段性腎小球硬化、IgA腎病、血管炎/全身性疾病以及急性及慢性腎臟移植排斥反應。

肝臟病狀包括(但不限於)肝硬化、肝淤血、膽汁鬱積性肝病(包括瘙癢)、非酒精性脂肪變性肝炎以及急性及慢性肝臟移植排斥反應。

發炎性病狀包括(但不限於)關節炎、骨關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、異常排空障礙及其類似病狀以及發炎性氣管病，諸如特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)或慢性哮喘性支氣管炎。

呼吸系統之其他病狀包括(但不限於)具有不同病因之其他彌漫性器質性肺病，包括醫源性藥物誘發之纖維化、職業及/或環境誘發之纖維化、全身性疾病及血管炎；肉芽腫病(類肉瘤病、超敏性肺炎)、膠原蛋白血管病、肺泡性蛋白沈積、朗格罕氏細胞肉芽腫病(Langerhans cell granulomatosis)、淋巴管平滑肌瘤(lymphangiomyomatosis)、遺傳疾病(哈布二氏症候群(Hermansky-Pudlak Syndrome)、結節性硬化症、多發性神經纖維瘤、代謝儲積病症、家族性間質性肺病)、輻射誘發之纖維化、矽肺、石棉誘發之肺纖維化或急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

神經系統病狀包括(但不限於)神經痛、精神分裂症、神經炎症(例如星形細胞膠樣變性)、周邊及/或自主(糖尿病性)神經病及其類似

病狀。

血管病狀包括(但不限於)動脈粥樣硬化、血栓形成性血管病以及血栓形成性微血管病、增殖性動脈病(諸如被黏液性細胞外基質包圍之肌內膜細胞腫脹及結節性增厚)、動脈粥樣硬化、血管順應性下降(諸如硬化、心室順應性降低及血管順應性降低)、內皮功能障礙及其類似病狀。

心血管病狀包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈性心臟病、心肌梗塞、動脈及肺高血壓、中風及其他血管損傷。

纖維變性病包括(但不限於)心肌及血管纖維化、腎臟纖維化、肝臟纖維化、肺纖維化、皮膚纖維化、硬皮病及包覆性腹膜炎。

在一個特定實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防器官或皮膚纖維化。

在另一實施例中，該纖維變性病為腎小管間質纖維化或腎小球硬化症。

在另一實施例中，該纖維變性病為非酒精性肝臟脂肪變性、肝臟纖維化或肝硬化。

癌症及癌症轉移包括(但不限於)乳癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、間皮瘤、神經膠質瘤、肝癌、胃腸癌及其進展及轉移性侵襲。

眼部病狀包括(但不限於)增生性及非增生性(糖尿病性)視網膜病、乾性及濕性年齡相關黃斑部變性(AMD)、黃斑部水腫、中央動脈/靜脈阻塞、外傷性損傷、青光眼及其類似病狀。

代謝病狀包括(但不限於)肥胖症及糖尿病。

在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防膽汁鬱積性或非膽汁鬱積性慢性瘙癢。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、纖維變性

病以及急性及慢性器官移植排斥反應。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀及纖維變性病。

本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、纖維變性病以及急性及慢性器官移植排斥反應。

本發明之一個特定實施例為如本文所述之式(I)化合物，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀及纖維變性病。

本發明亦關於如本文所述之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、纖維變性病以及急性及慢性器官移植排斥反應的藥物。

本發明亦關於一種如本文所述之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀及纖維變性病之藥物。

此外，本發明之一個目標為一種用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎性病狀、神經系統病狀、纖維變性病以及急性及慢性器官移植排斥反應的方法，該方法包含投與有效量之如本文所述之式(I)化合物。

此外，本發明之一個目標為一種用於治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀及纖維變性病之方法，該方法包含投與有效量之如本文所述之式(I)化合物。

在一個特定實施例中，該腎臟病狀係選自由急性腎臟損傷、慢性腎病、糖尿病性腎病、急性腎臟移植排斥反應及慢性同種異體移植腎病組成之群。

在另一特定實施例中，該腎臟病狀為急性腎臟損傷。

在另一特定實施例中，該腎臟病狀為慢性腎病。

在另一特定實施例中，該腎臟病狀為糖尿病性腎病。

在另一特定實施例中，該腎臟病狀為急性腎臟移植排斥反應。

在另一特定實施例中，該腎臟病狀為慢性同種異體移植腎病。

在一個特定實施例中，該肝臟病狀為急性及慢性肝臟移植排斥反應。

在一個特定實施例中，該發炎性病狀為關節炎。

在一個特定實施例中，該神經系統病狀為神經痛。

在另一實施例中，該纖維變性病為包覆性腹膜炎。

在另一實施例中，該纖維變性病為特發性肺纖維化。

在另一實施例中，該纖維變性病為非酒精性肝臟脂肪變性、肝臟纖維化或肝硬化。

此外，本發明之一個實施例為如本文所述之式(I)化合物，其係根據任一所述方法製造。

分析程序

產生有及無HIS標籤之人類全長ATX

水解磷脂酸合成酶(Autotaxin)(ATX-ENPP2)選殖：由市售人類造血細胞總體RNA製備cDNA，且在重疊PCR中用作模板以產生有或無3'-6xHis標籤之全長人類ENPP2 ORF。將此等全長插入物選殖於pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen)載體中。驗證幾個單一純系之DNA序列。使用正確全長純系之DNA轉染Hek293細胞以驗證蛋白質表現。編碼ENPP2(有或無另外C端6xHis標籤)之序列與Swissprot登錄號Q13822一致。

ATX醱酵：在20 L之控制攪拌槽生物反應器(Sartorius)中藉由大規模短暫轉染來產生重組蛋白。在細胞生長及轉染期間，溫度、攪拌器速度、pH及溶氧濃度分別維持在37°C、120 rpm、7.1及30% DO。FreeStyle 293-F 細胞 (Invitrogen) 懸浮於 FreeStyle 293 培養基

(Invitrogen)中培養，且使用X-tremeGENE Ro-1539 (市售產品，Roche Diagnostics)作為錯合劑以上述質體DNAs轉染約 $1-1.5 \times 10^6$ 個細胞/毫升。細胞餵以濃縮營養液(J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (第193頁))，且在轉染後72小時以丁酸鈉(2 mM)誘導，且在轉染後96小時收集。藉由西方墨點法(Western Blot)、酶分析法及/或分析型IMAC層析法來分析表現。在流體通過式熱交換器中將細胞懸浮液冷卻至4°C之後，藉由Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno)及Sartopore 2 XLG (Sartorius)過濾單元過濾來進行細胞分離及上清液之無菌過濾。純化之前，上清液在4°C儲存。

ATX純化：藉由添加Brij 35至最終濃度0.02%且藉由使用1 M HCl將pH調節至7.0來處理20公升培養物上清液以供超濾。接著，上清液先經由0.2 μm Ultran-Pilot Open Channel PES過濾器(Whatman)微量過濾，之後經由具有30 kDa MWCO之Ultran-Pilot Screen Channel PES過濾器(Whatman)濃縮至1公升。在IMAC層析之前，添加NiSO₄至最終濃度1 mM。接著將澄清上清液加入先前在50 mM Na₂HPO₄ pH 7.0、0.5 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN₃中平衡之HisTrap管柱(GE Healthcare)。用分別含有20 mM、40 mM及50 mM咪唑之相同緩衝液逐步洗滌管柱。隨後使用線性梯度(至0.5 M咪唑)以15管柱體積溶離蛋白質。含ATX之溶離份彙集，且使用裝備有30 kDa PES過濾膜之Amicon單元濃縮。藉由尺寸排阻層析法在製備級Superdex S-200 (XK 26/100)(GE Healthcare)上在20 mM BICINE pH 8.5、0.15 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN₃中進一步純化蛋白質。純化後的蛋白質最終產量為5至10毫克ATX/公升培養物上清液。蛋白質在-80°C儲存。

人類ATX酶抑制分析

藉由螢光淬滅分析法使用經特定標記之受質類似物(MR121受質)

來量測ATX抑制。爲了獲得此MR121受質，經BOC及TBS保護之6-氨基-己酸(R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙氧基)-丙醯基氨基]-乙氧基}-羥基-磷醯氧基)-2-羥基-丙酯(Ferguson等人, Org Lett 2006, 8 (10), 2023)在乙醇胺側之自由胺上用MR121螢光團(CAS 185308-24-1, 1-(3-羧丙基)-11-乙基-1,2,3,4,8,9,10,11-八氫-二吡啶并[3,2-b:2',3'-i]啡噁嗪-13-鎘)標記，接著，在脫除保護基之後，隨後在氨基己酸側上用色胺酸標記。

如下製得分析工作溶液：

分析緩衝液(50 mM Tris-HCl、140 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、0.01% Triton-X-100，pH 8.0)；

ATX溶液：ATX (經人類His標記)儲備溶液(1.08 mg/mL，於20 mM二羥乙甘胺酸(bicine) pH 8.5、0.15 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN₃中)，在分析緩衝液中稀釋至1.4至2.5×最終濃度；

MR121受質溶液：MR121受質儲備溶液(800 μM MR121受質之DMSO溶液)，在分析緩衝液中稀釋至2至5×最終濃度。

在384孔樣品培養盤(Corning Costar，#3655)中獲得測試化合物(於DMSO中之10 mM儲備溶液，8 μL)且用8 μL DMSO稀釋。藉由將8 μL化合物溶液轉移至下一列直至列O來進行逐列連續稀釋。將化合物與對照溶液混合5次，且轉移2 μL至384孔分析盤(Corning Costar，#3702)中。接著，添加15 μL 41.7 nM ATX溶液(30 nM最終濃度)，混合5次，接著在30°C下培育15分鐘。添加10 μL MR121受質溶液(1 μM最終濃度)，混合30次，接著在30°C下培育15分鐘。接著每2分鐘量測螢光，持續1小時(Perkin Elmer培養盤：可視多模式讀數器)；光強度：2.5%；實驗時間：1.4秒，過濾器：Fluo_630/690 nm)，且根據此等讀出值計算IC₅₀值。

實例	IC ₅₀ (μM)
1	0.015
1.01	2.401
1.02	0.129
1.03	0.201
1.04	0.115
1.05	1.044
1.06	0.107
1.07	4.14
1.08	3.352
1.09	0.0505
1.10	3.699
1.11	0.155
1.12	0.035
1.13	5.426
1.14	0.0737
1.15	0.0645
1.16	n.d.
1.17	0.729
1.18	0.625
1.19	0.0395
1.20	0.12
1.21	0.821
1.22	0.015
1.23	0.001
1.24	0.012
1.25	0.074
1.26	0.008
1.27	0.041
1.28	0.11
2	0.026
2.1	0.038
2.2	0.0137
3	0.006
3.1	3.565
3.2	0.298
3.3	0.059
3.4	0.0195
3.5	0.02
3.6	0.067

實例	IC ₅₀ (μM)
4	0.546
5	0.007
5.1	0.061
5.2	0.0265
6	0.026
6.1	0.362
6.2	0.298
6.3	2.661
6.4	0.022
6.5	3.216
6.6	0.605
6.7	3.928
6.8	0.091
6.9	0.128
6.10	0.826
7	0.043
7.1	0.26
8	0.178
9	1.061
10	3.438
11	1.287
12	0.1305
12.01	0.15
12.02	0.044
12.03	0.6225
12.04	0.017
12.05	4.979
12.06	7.2435
12.07	0.3775
12.08	3.8335
12.09	1.6405
12.10	0.291
12.11	0.1685
12.12	0.3323
12.13	3.5195
12.14	0.2705
12.15	0.035
12.16	0.457
12.17	0.0203

實例	IC ₅₀ (μM)
12.18	0.0535
12.19	2.147
12.20	5.64
12.21	1.253
12.22	0.439
12.23	1.9113
12.24	0.229
12.25	0.092
12.26	0.053
12.27	0.14
12.28	0.138
12.29	0.0685
12.30	1.604
12.31	0.022
12.32	0.044
12.33	0.013
12.34	0.01
12.35	0.0045
12.36	0.001
12.37	0.001
12.38	0.0025
12.39	0.005
12.40	0.0025
12.41	0.002
12.42	0.001
12.43	0.001
12.44	0.008
12.45	0.039
13	0.003
13.01	0.001
14	0.023
14.01	0.0415
15A	0.016
15B	0.001
16A	0.1
16B	0.009

如本文所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽或其酯具有0.00001 μM至1000 μM之IC₅₀值，特定化合物具有0.0005 μM至500 μM之IC₅₀值，更特定化合物具有0.0005 μM至50 μM之IC₅₀值，更特定化合物具有0.0005 μM至5 μM之IC₅₀值。已藉由使用上述酶分析法獲得此等結果。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥物(例如呈醫藥製劑形式)。醫藥製劑可經內部投與，諸如經口(例如，呈錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、經鼻(例如，呈鼻用噴霧形式)或經直腸(例如，呈栓劑形式)。然而，投藥亦可以非經腸方式，諸如肌肉內或靜脈內(例如，呈注射溶液形式)實現。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學惰性無機或有機佐劑處理以便製造錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。可使用例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等作為此種用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之佐劑。

適用於軟明膠膠囊之佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

適用於製備溶液及糖漿之佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

適用於注射溶液之佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

適用於栓劑之佐劑為例如天然油或硬化油、蠟、脂肪、半固體多元醇或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增加黏度之物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝液、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有治療上有價值之其他物質。

劑量可在廣泛界限內變化且固然將適於各特定情況下之個別需求。一般而言，在經口投藥的情況下，每公斤體重約0.1 mg至20 mg、較佳為每公斤體重約0.5 mg至4 mg(例如，每人約300 mg)，較佳分成1至3次可由例如相同量組成之個別劑量的日劑量應為適當的。然

而，應清楚，當顯示需要時，可超過本文所提供之上限。

在下文中藉由無限制性特徵之實例來說明本發明。

在製備實例以對映異構體之混合物形式獲得的情況下，可藉由本文所述之方法或藉由熟習此項技術者已知的方法，諸如對掌性層析或結晶，來分離純對映異構體。

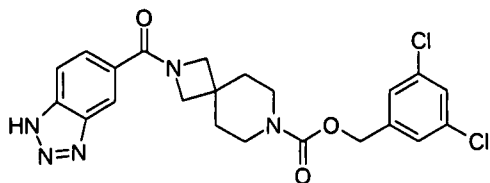
實例

若未另外規定，則所有實例及中間物均在氬氣氛圍下製備。

縮寫：aq.=水溶液；CAS-RN=化學文摘服務社登記號；MS=質譜；sat.=飽和。

實例1

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯

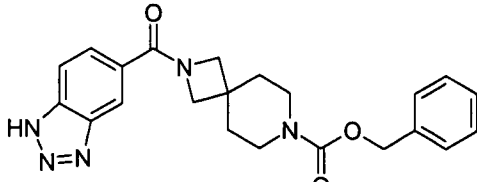
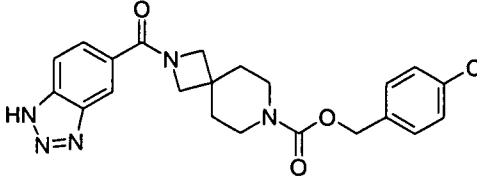
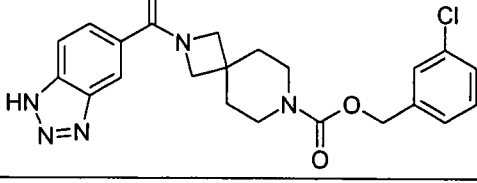
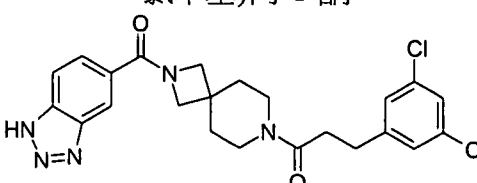

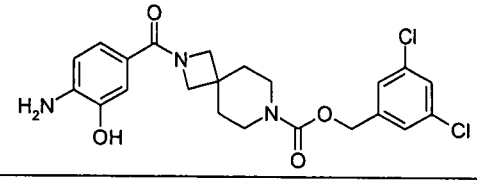


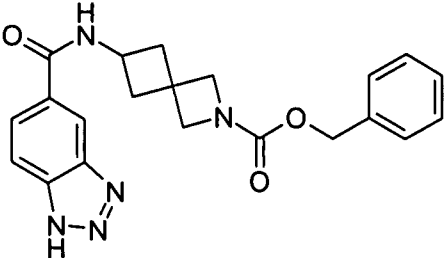
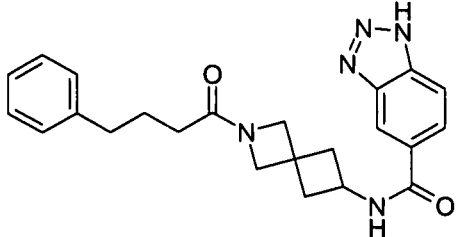
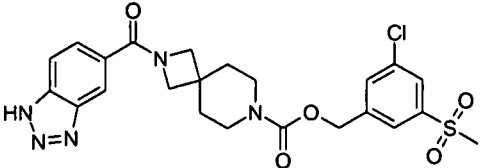
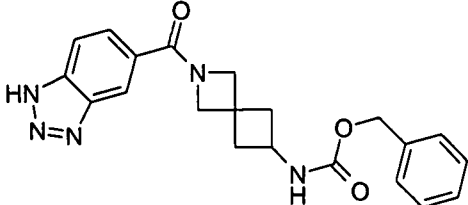
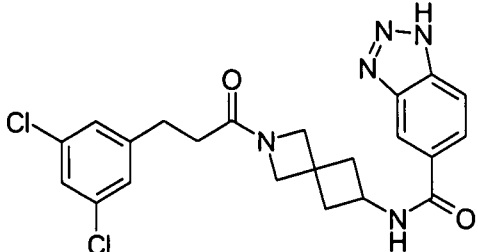
在0°C下，向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.18；30 mg，82 μmol)、4-甲基嗎啉(41.5 mg，410 μmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸(13 mg，82 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 ml)中之溶液中添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(46.8 mg，123 μmol)。在室溫下攪拌澄清黃色溶液，接著在2小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25)，得到標題化合物(22 mg，57%)。淡黃色發泡體，MS: 474.1 (M+H)⁺。

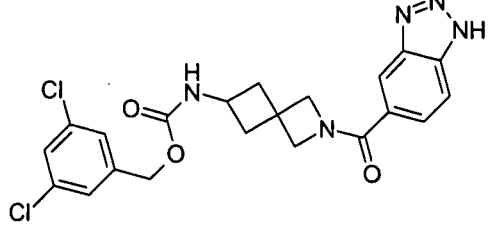
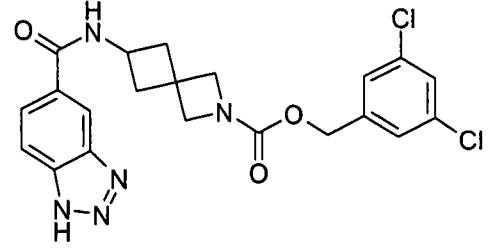
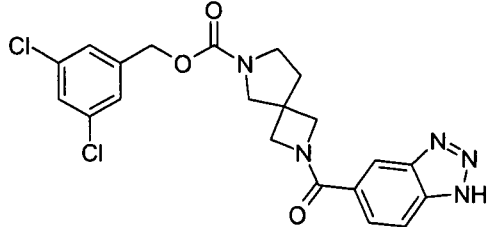
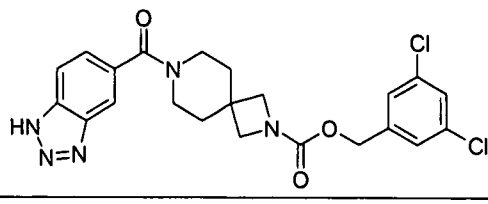
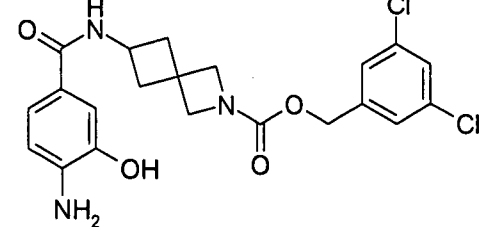
表1中之實例係根據實例1，分別以表1中所述之相應胺試劑及羧酸試劑替換2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯鹽酸鹽及1H-苯并

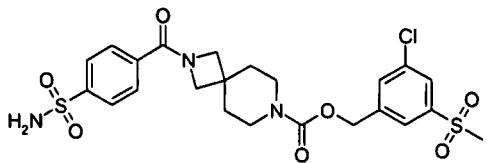
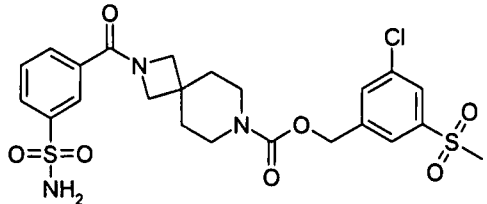
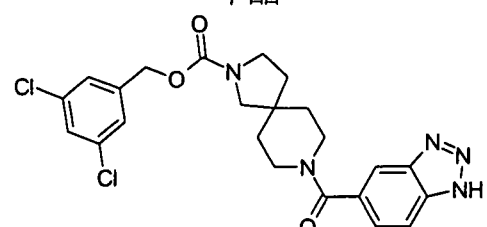
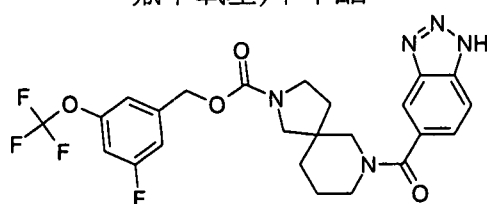
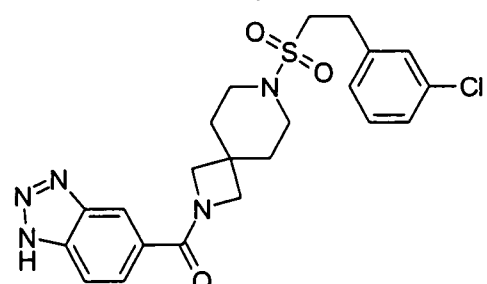
[d][1,2,3]三唑-5-甲酸而製備。

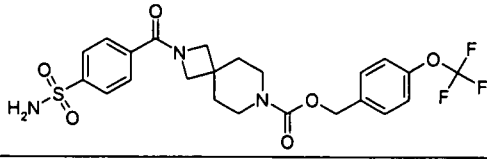
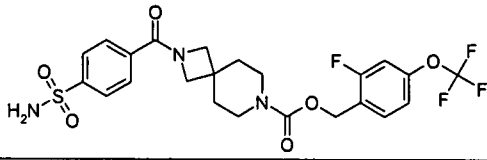
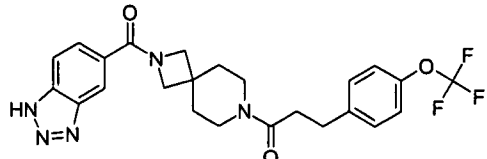
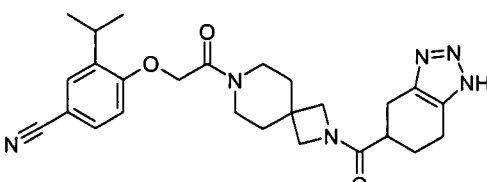
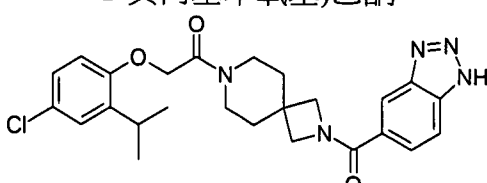
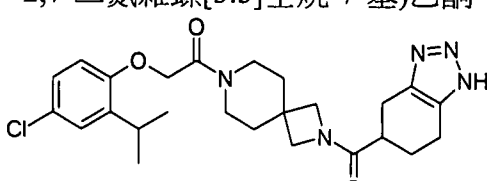
表 1

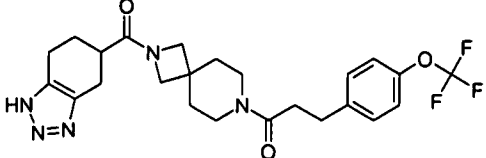
編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.01	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(CAS-RN 1227382-15-1)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	406.3 (M+H) ⁺
1.02	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物 1.17)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	440.3 (M+H) ⁺
1.03	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物 1.16)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	440.3 (M+H) ⁺
1.04	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-1-酮 	3-(3,5-二氯-苯基)-1-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)丙-1-酮鹽酸鹽(中間物1.3)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	472.3 (M+H) ⁺
1.05	1-(2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-1-酮 	3-(3,5-二氯-苯基)-1-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)丙-1-酮鹽酸鹽(中間物1.3)	4-胺基-3-羥基-苯甲酸	462.2 (M+H) ⁺
1.06	2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物 1.18)	4-胺基-3-羥基-苯甲酸	464.3 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.07	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯 	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1.21)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	392.2 (M+H) ⁺
1.08	N-(2-(4-苯基丁醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺 	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-4-苯基丁烷-1-酮(中間物1.7)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	404.2 (M+H) ⁺
1.09	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.15)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	518.4 (M+H) ⁺
1.10	[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸苯甲酯 	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸苯甲酯(中間物1.20)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	392.3 (M+H) ⁺
1.11	N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺 	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)丙-1-酮(中間物1.6)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	458.4 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.12	[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯(中間物 1.12)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	460.1 (M+H) ⁺
1.13	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	6-胺基-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯(中間物 1.19)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	460.3 (M+H) ⁺
1.14	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-6-甲酸3,5-二氯-苯甲酯鹽酸鹽(中間物 1.14)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	460.4 (M+H) ⁺
1.15	7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯鹽酸鹽(中間物 1.13)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	474.4 (M+H) ⁺
1.16	6-(4-胺基-3-羥基苯甲醯胺基)-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	6-胺基-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯(中間物 1.19)	4-胺基-3-羥基-苯甲酸	450.4 (M+H) ⁺

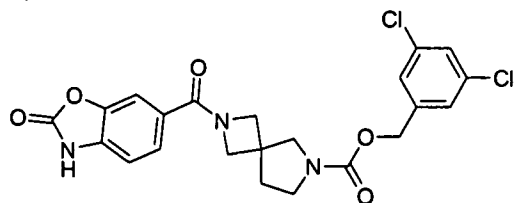
編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.17	2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.15)	4-胺磺醯基-苯甲酸	556.4 (M+H) ⁺
1.18	2-(3-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.15)	3-胺磺醯基-苯甲酸	556.3 (M+H) ⁺
1.19	8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯 	2,8-二氮雜螺[4.5]-癸烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.10)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	488.4 (M+H) ⁺
1.20	7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[4.5]-癸烷-2-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯 2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.23)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	522.5 (M+H) ⁺
1.21	(1H-苯并三唑-5-基)-{7-[2-(3-氯-苯基)-乙烷磺醯基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬-2-基}-甲酮 	7-(3-氯苯乙基-磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(中間物3)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	474.5 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.22	2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)-苯甲酯(中間物1.27)	4-胺磺醯基-苯甲酸	528.5 (M+H) ⁺
1.23	2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯甲酯(中間物1.28)	4-胺磺醯基-苯甲酸	546.5 (M+H) ⁺
1.24	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮 	1-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)-苯基)丙-1-酮(中間物1.30)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	488.6 (M+H) ⁺
1.25	3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈 	3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈(中間物5)	4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸 (CAS-RN 33062-47-4)	477.6 (M+H) ⁺
1.26	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)乙酮 	2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮(中間物5.1)	1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸	482.4 (M+H) ⁺
1.27	2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮 	2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮(中間物5.1)	4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸 (CAS-RN 33062-47-4)	486.6 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
1.28	1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮 	1-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)-苯基)丙-1-酮(中間物1.30)	4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸 (CAS-RN 33062-47-4)	492.6 (M+H) ⁺

實例2

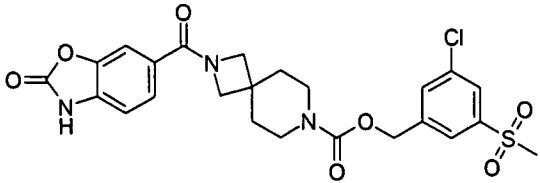
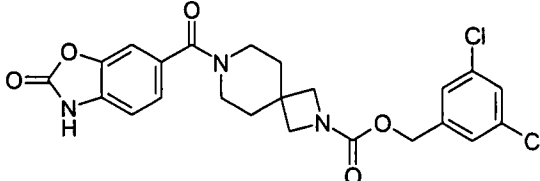
2-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯



在0°C下向2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.14; 50 mg, 142 μmol)、4-甲基嗎啉(72 mg, 711 μmol)及4-胺基-3-羥基苯甲酸(21.8 mg, 142 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 ml)中之溶液中添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(64.9 mg, 171 μmol)。在2小時之後移除冰浴。接著，在4小時之後，添加1,1'-羰基二咪唑(52.3 mg, 313 μmol)。在16小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與1 M鹽酸水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中蒸發。將殘餘物與甲苯一起共沸蒸餾，接著層析。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25)，得到標題化合物(35 mg, 52%)。淡黃色膠狀物，MS: 476.5 (M+H)⁺。

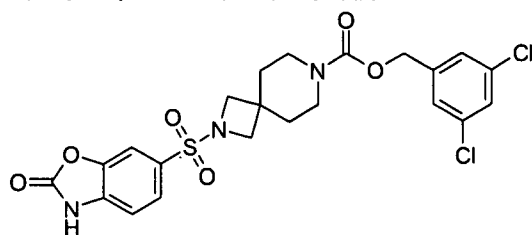
表2中之實例係根據實例2，以表2中所述之相應胺試劑替換2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽而製備。

表2

編號	系統名稱	胺試劑	MS, m/e
2.1	2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.15)	534.4 (M+H) ⁺
2.2	7-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.13)	490.5 (M+H) ⁺

實例3

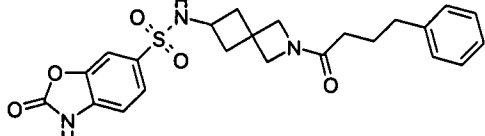
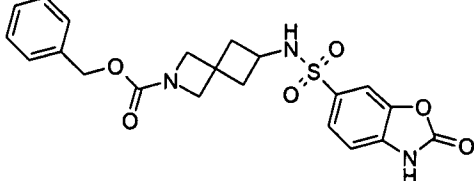
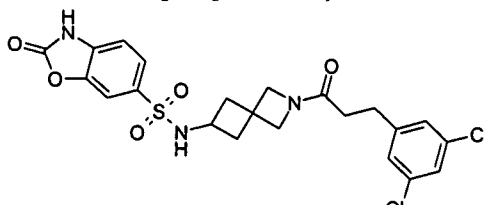
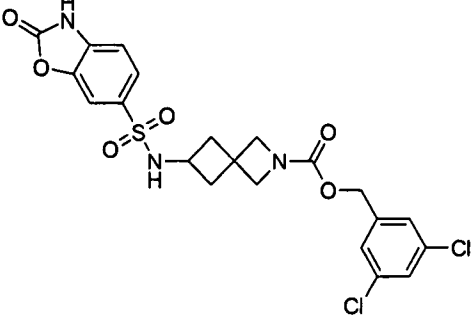
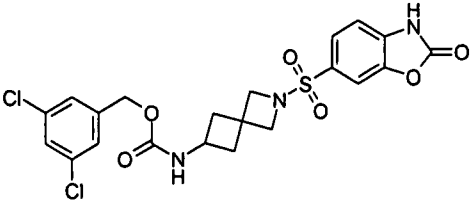
2-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯

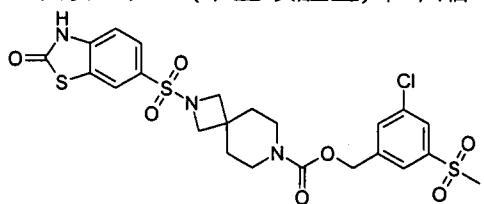


在室溫下向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.18; 30 mg, 82 μmol)及吡啶(32 mg, 410 μmol)於丙酮(2 ml)中之懸浮液中添加2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯氯(18 mg, 78 μmol)。接著，在16小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠; 乙酸乙酯)得到標題化合物(16 mg, 37%)。白色固體，MS: 524.1 (M-H)⁻。

表3中之實例3.1至3.6係根據實例3，分別以表3中所述之相應胺試劑及磺醯氯替換2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽及2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯氯而製備。

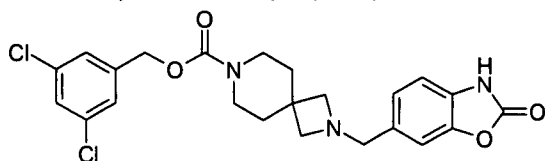
表3

編號	系統名稱	胺試劑	磺醯氯	MS, m/e
3.1	2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸 [2-(4-苄基-丁醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-醯胺 	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-4-苄基丁烷-1-酮(中間物 1.7)	2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	456.3 (M+H) ⁺
3.2	6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸 苄甲酯 	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄甲酯(CAS-RN 1211533-81-1)	2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	442.1 (M-H) ⁻
3.3	2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸 {2-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙醯基]-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基}-醯胺 	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)丙-1-酮(中間物1.6)	2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	510.4 (M+H) ⁺
3.4	6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸 3,5-二氯苄甲酯 	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸 3,5-二氯苄甲酯(中間物1.19)	2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	510.4 (M-H) ⁻
3.5	[2-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲 酸3,5-二氯-苄甲酯 	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸3,5-二氯苄甲酯(中間物 1.12)	2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	512.2 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	磺醯氯	MS, m/e
3.6	2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽(中間物1.15)	2-側氧基-2,3-二氯-苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	586.2 (M+H) ⁺

實例4

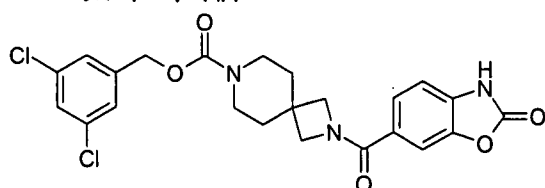
2-((2-側氧基-2,3-二氫-苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯



在室溫下向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯(中間物1.18 ; 44 mg , 121 μmol)及2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-甲醛(CAS-RN 54903-15-0 ; 21 mg , 128 μmol)於四氫呋喃(1 ml)中之淡黃色溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(39 mg , 182 μmol)及乙酸(11 mg , 182 μmol)。接著，在16小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液95:5:0.25)得到標題化合物(12 mg , 21%)。白色發泡體，MS: 476.2 (M+H)⁺。

實例5

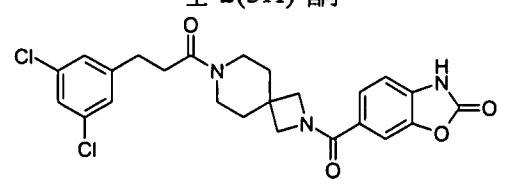
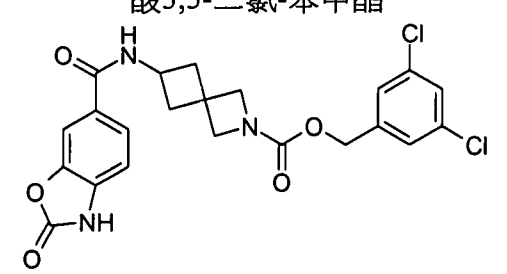
2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯



在室溫下向2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯(實例1.6; 50 mg, 108 μmol)於四氫呋喃(1 ml)中之黃色溶液中逐滴添加N,N'-羰基二咪唑(21.0 mg, 129 μmol)於四氫呋喃(0.5 ml)中之溶液。接著在16小時之後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。在庚烷/乙酸乙酯1:1中濕磨殘餘物，產生標題化合物(36 mg, 68%)。淡黃色固體，MS: 490.2 (M+H)⁺。

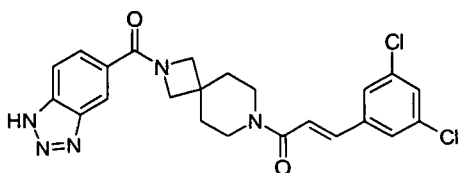
表4中之實例係根據實例5，以表4中所述之相應起始物質替換2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯來製備。

表4

編號	系統名稱	起始物質	MS, m/e
5.1	6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 	1-(2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯-苯基)丙-1-酮(實例1.5)	488.2 (M+H) ⁺
5.2	6-[(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	6-(4-胺基-3-羥基苯甲醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯(實例1.16)	476.4 (M+H) ⁺

實例6

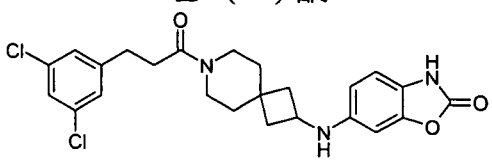
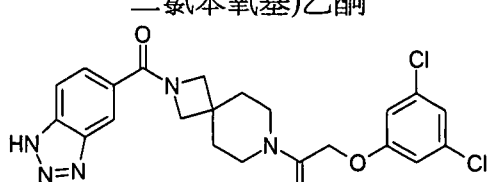
(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮

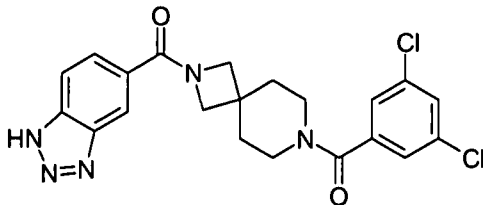
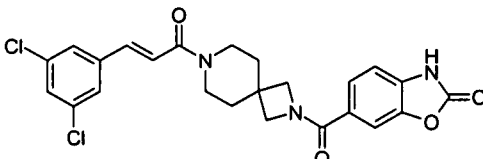
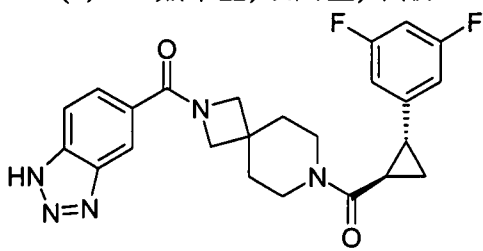
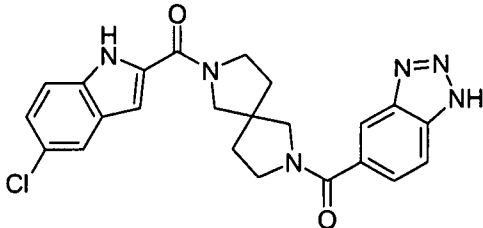
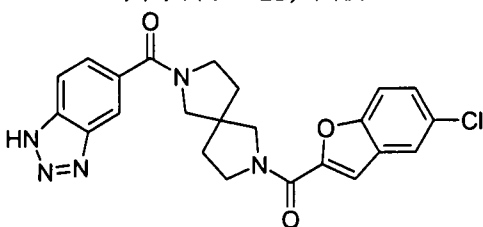


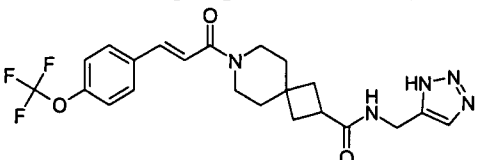
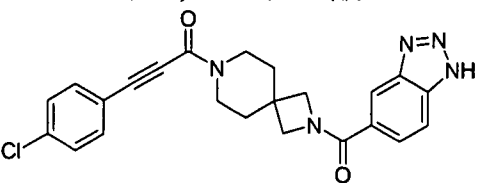
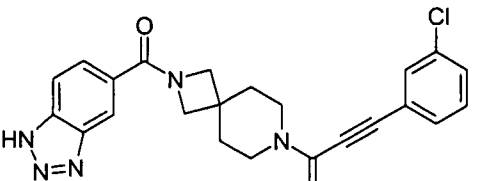
在0°C下向(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2; 50 mg, 162 μmol)、4-甲基嗎啉(82.2 mg, 812 μmol)及(E)-3-(3,5-二氯苯基)丙烯酸(35.3 mg, 162 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中之懸浮液中添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(61.8 mg, 162 μmol)。接著，在室溫下16小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25)產生標題化合物(72 mg, 94%)。白色發泡體，MS: 470.4 (M+H)⁺。

表5中之實例係根據實例6，分別以表5中所述之相應胺試劑及羧酸試劑替換(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽及(E)-3-(3,5-二氯苯基)丙烯酸而製備。

表5

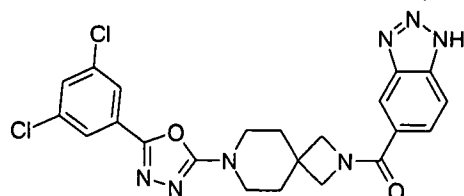
編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
6.1	6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 	6-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基胺基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二鹽酸鹽(中間物1.11)	3-(3,5-二氯-苯基)-丙酸	474.3 (M+H) ⁺
6.2	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(3,5-二氯苯氧基)乙酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙酸	474.4 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
6.3	(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(3,5-二氯苯基)甲酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	3,5-二氯-苯甲酸	444.4 (M+H) ⁺
6.4	6-{7-[(E)-3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯酰基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-羰基}-3H-苯并噁唑-2-酮 	6-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-羰基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(中間物1.8)	(E)-3-(3,5-二氯-苯基)丙烯酸	486.3 (M+H) ⁺
6.5	(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(反-2-(3,5-二氟苯基)環丙基)甲酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	反-2-(3,5-二氟苯基)環丙烷甲酸(CAS-RN 705250-91-5)	452.5 (M+H) ⁺
6.6	(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯-1H-吡啶-2-基)甲酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.1)	5-氯-1H-吡啶-2-甲酸	449.5 (M+H) ⁺
6.7	(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯苯并呋喃-2-基)甲酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.1)	5-氯苯并呋喃-2-甲酸	450.5 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	羧酸試劑	MS, m/e
6.8	(E)-N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺 	N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.24)	(E)-3-(4-(三氟-甲氧基)-苯基)丙烯酸	464.5 (M+H) ⁺
6.9	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-炔-1-酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	3-(4-氯-苯基)丙酸(CAS-RN 3240-10-6)	434.4 (M+H) ⁺
6.10	1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3-氯苯基)丙-2-炔-1-酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	3-(3-氯-苯基)丙酸(CAS-RN 7396-28-3)	434.4 (M+H) ⁺

實例7

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮

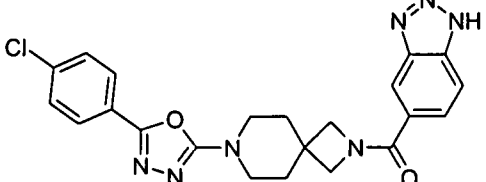


在室溫下向5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(CAS-RN 129221-01-8; 50 mg, 216 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(140 mg, 1.08 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.8 ml)中之溶液中添加(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2; 73.3 mg, 238 μmol)。接著在5分鐘之後，添加六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參(二甲基胺基)磷(107 mg, 238 μmol)。在50°C下加熱反應混合物

16小時，接著分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。在乙酸乙酯/甲醇19:1中濕磨殘餘物，產生標題化合物(33 mg, 32%)。白色固體，MS: 484.5 (M+H)⁺。

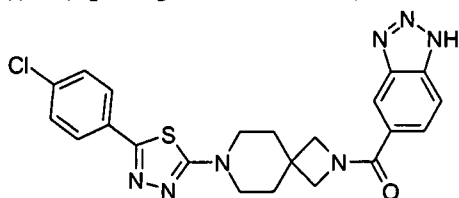
表6中之實例係根據實例7，分別以表6中所述之相應胺試劑及噁二唑酮試劑替換(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽及5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮而製備。

表6

編號	系統名稱	胺試劑	噁二唑酮試劑	MS, m/e
7.1	(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物 1.2)	5-(4-氯-苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (CAS-RN 1711-61-1)	450.5 (M+H) ⁺

實例8

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮

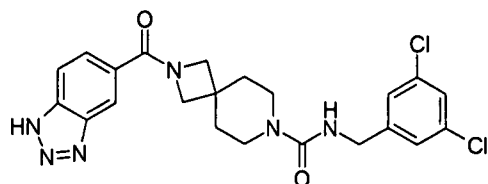


向(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物 1.2; 40 mg, 130 μmol)於甲苯(3 ml)中之懸浮液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(79.1 mg, 520 μmol)及2-溴-5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑(53.7 mg, 195 μmol)。在回流下加熱反應混合物15小時，接著蒸發。在層析殘餘物(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25)之後，使粗產物分配在乙酸乙酯與10%檸檬酸水溶液之間。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經硫

酸鎂乾燥，過濾並蒸發，產生標題化合物(27 mg, 45%)。淡黃色發泡體，MS: 466.4 (M+H)⁺。

實例9

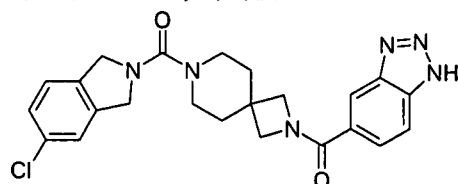
2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-N-(3,5-二氯苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲醯胺



在室溫下向(3,5-二氯苯基)甲胺(27.1 mg, 146 μmol)於乙腈(2 ml)中之溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(24.9 mg, 154 μmol)，接著在2小時之後，添加三乙胺(59.2 mg, 585 μmol)及(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲醯鹽酸鹽(中間物1.2; 45 mg, 146 μmol)。在回流下加熱淡黃色懸浮液30分鐘，接著使其分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液 95:5:0.25至90:10:0.25)得到標題化合物(37 mg, 53%)。白色發泡體，MS: 473.1 (M+H)⁺。

實例10

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(5-氯異吡啶啉-2-基)甲醯

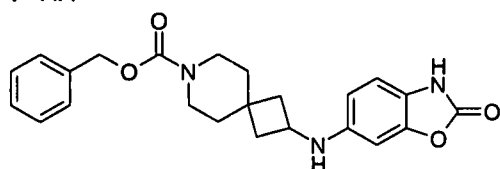


在0°C下向(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲醯鹽酸鹽(中間物1.2; 40 mg, 130 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(50.4 mg, 390 μmol)於二氯甲烷(4 ml)中之懸浮液中添加5-氯異吡啶啉-2-羰基氯(CAS-RN 681483-91-0; 33.7 mg, 156 μmol)。在1小時之

後移除冰浴，且在室溫下攪拌淡棕色懸浮液。接著在16小時之後，使反應混合物分配在乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液95:5:0.25至90:10:0.25)得到標題化合物(37 mg, 63%)。淡黃色發泡體，MS: 451.4 (M+H)⁺。

實例11

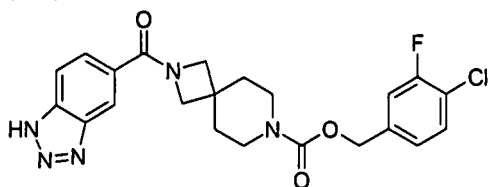
2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯



在室溫下向6-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二鹽酸鹽(中間物1.11; 60 mg, 173 μmol)及碳酸氫鈉(87.3 mg, 1.04 mmol, 6當量)於丙酮(1 ml)及水(1.00 ml)中之無色澄清溶液中添加氯甲酸苯甲酯(31.1 mg, 173 μmol)。接著，在16小時之後，使反應混合物分配在飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液95:5:0.25至90:10:0.25)得到標題化合物(7 mg, 10%)。白色發泡體，MS: 408.3 (M+H)⁺。

實例12

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-3-氟苯甲酯

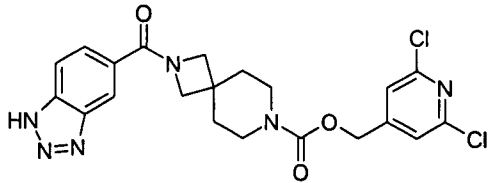
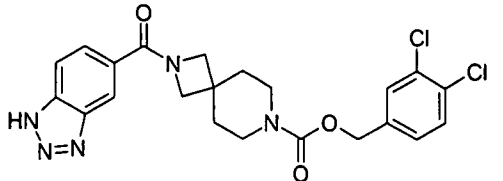
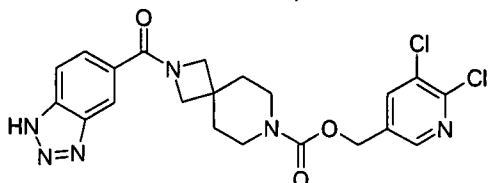


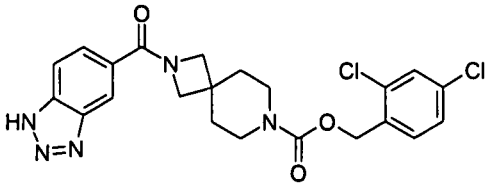
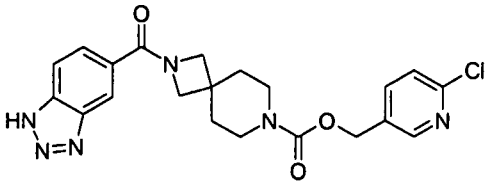
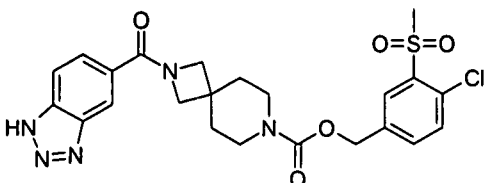
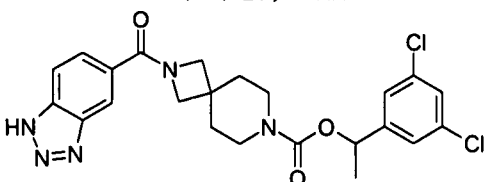
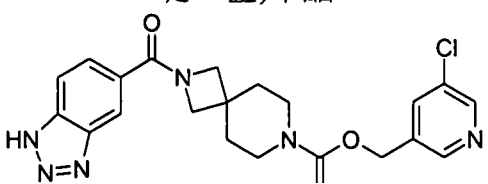
在室溫下向(4-氯-3-氟苯基)甲醇(18.3 mg, 114 μmol)於乙腈(2 ml)中之溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(19.4 mg, 119 μmol)。接著在2小

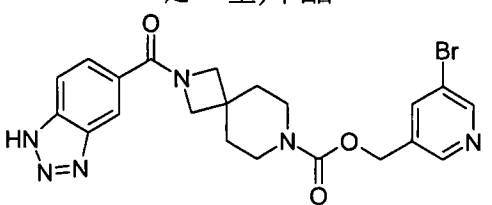
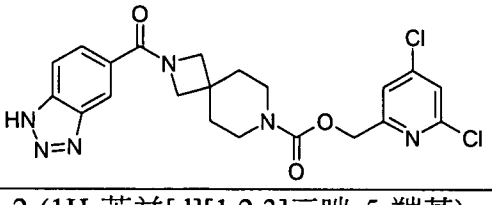
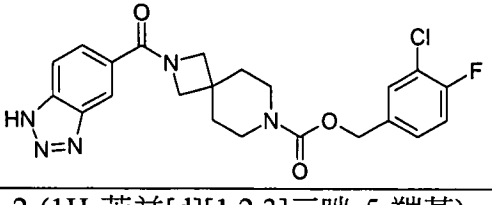
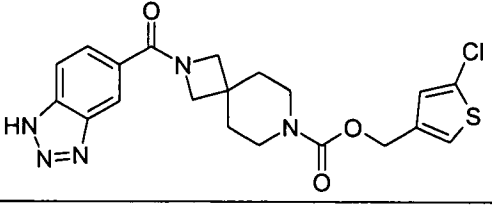
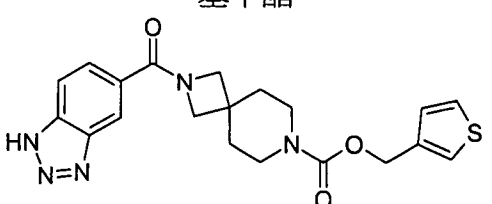
時之後添加三乙胺(46.0 mg, 455 μmol)及(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2; 35 mg, 114 μmol)。在回流下加熱反應混合物16小時，接著使其分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25)得到標題化合物(40 mg, 77%)。白色發泡體，MS: 458.5 (M+H)⁺。

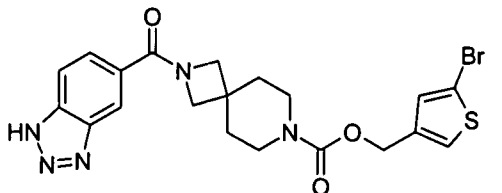
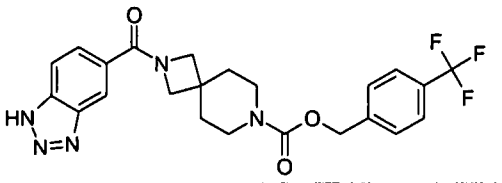
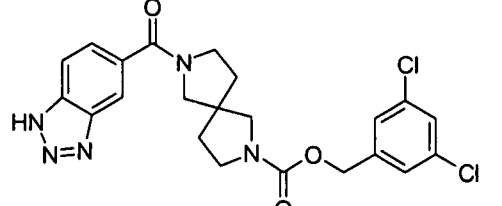
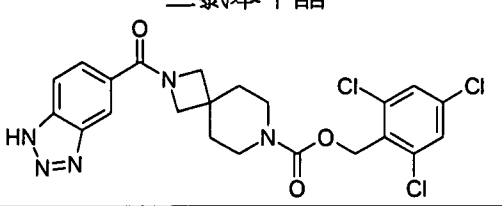
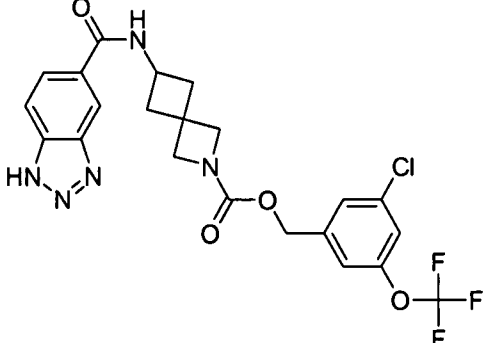
表7中之實例係根據實例12，分別以表7中所述之相應胺試劑及苯甲醇試劑替換(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽及(4-氯-3-氟苯基)甲醇而製備。

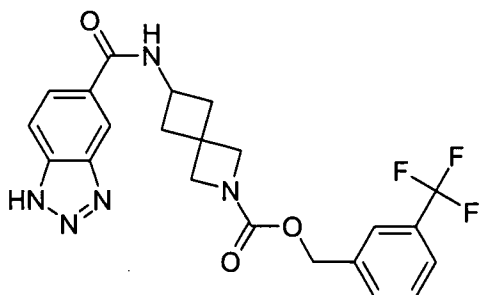
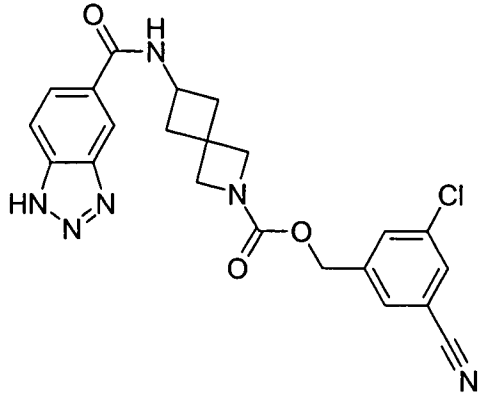
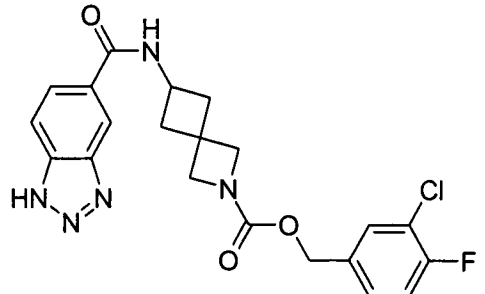
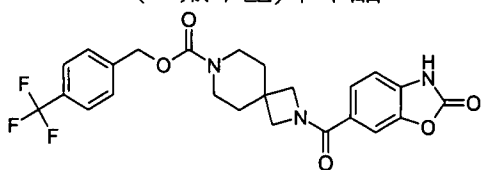
表7

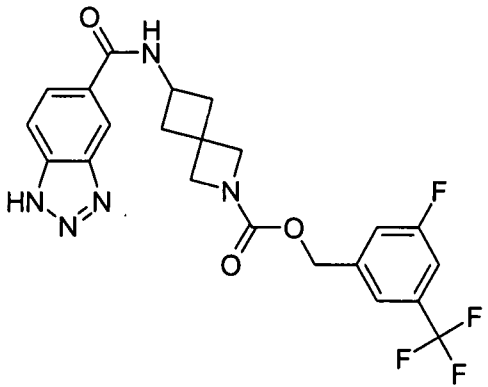
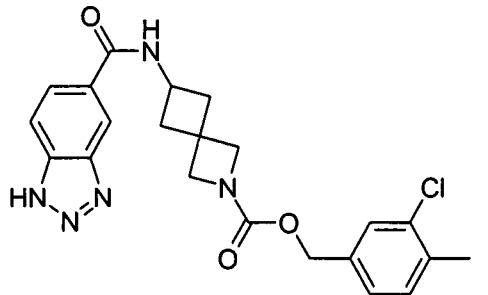
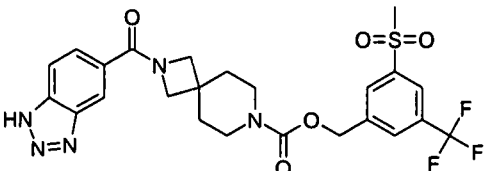
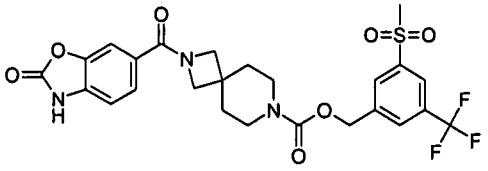
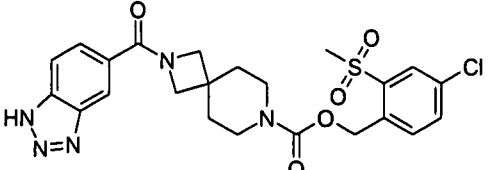
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.01	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(2,6-二氯吡啶-4-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(2,6-二氯吡啶-4-基)甲醇	475.4 (M+H) ⁺
12.02	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,4-二氯苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(3,4-二氯-苯基)甲醇	474.4 (M+H) ⁺
12.03	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(5,6-二氯吡啶-3-基)甲醇	475.4 (M+H) ⁺

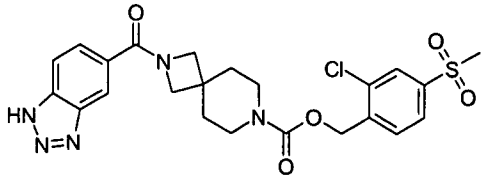
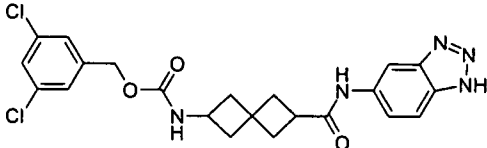
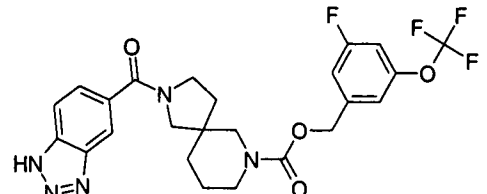
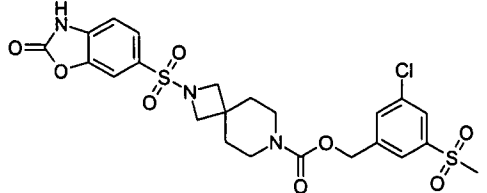
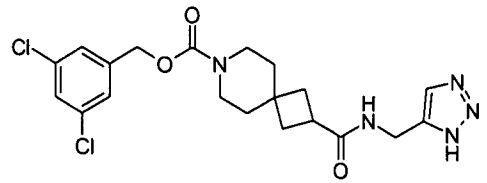
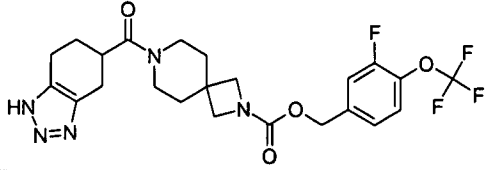
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.04	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2,4-二氯苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(2,4-二氯-苯基)甲醇	474.4 (M+H) ⁺
12.05	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(6-氯吡啶-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(6-氯吡啶-3-基)甲醇	441.5 (M+H) ⁺
12.06	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(4-氯-3-(甲基磺醯基)苯基)甲醇(中間物2)	518.4 (M+H) ⁺
12.07	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	1-(3,5-二氯-苯基)乙醇	488.4 (M+H) ⁺
12.08	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-氯吡啶-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(5-氯吡啶-3-基)甲醇	441.5 (M+H) ⁺

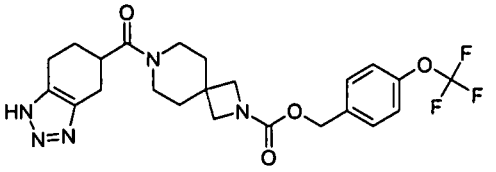
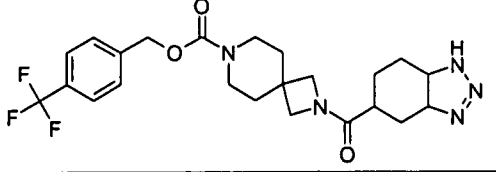
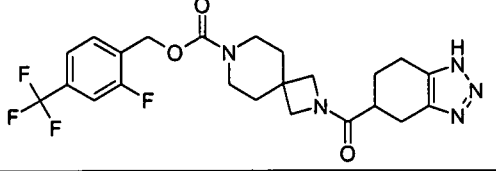
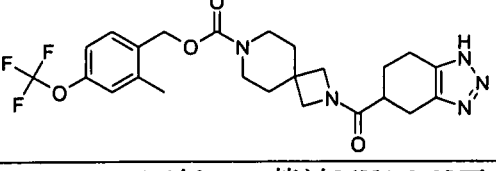
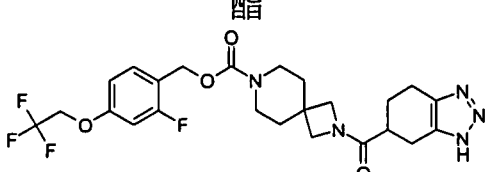
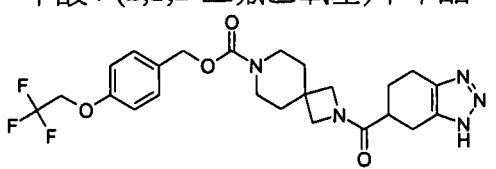
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.09	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-溴吡啶-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(5-溴吡啶-3-基)甲醇	485.4 (M+H) ⁺
12.10	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(4,6-二氯吡啶-2-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(4,6-二氯吡啶-2-基)甲醇 (CAS-RN 856163-79-6)	475.4 (M+H) ⁺
12.11	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-4-氟苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(3-氯-4-氟苯基)甲醇	458.4 (M+H) ⁺
12.12	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-氯噻吩-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(5-氯噻吩-3-基)甲醇	446.4 (M+H) ⁺
12.13	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸噻吩-3-基甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	噻吩-3-基甲醇	412.5 (M+H) ⁺

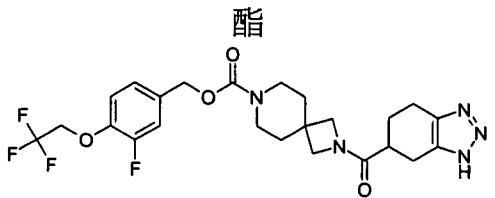
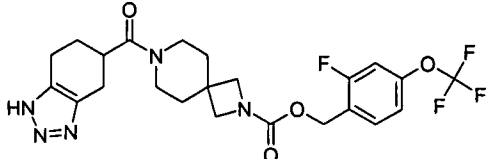
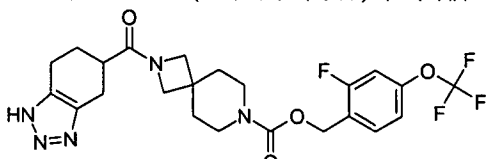
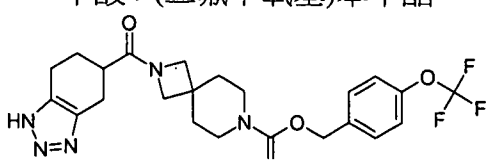
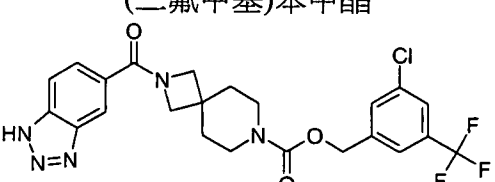
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.14	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-溴噻吩-3-基)甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(5-溴噻吩-3-基)甲醇	490.4 (M+H) ⁺
12.15	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(4-(三氟甲基)-苯基)甲醇	474.5 (M+H) ⁺
12.16	7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.1)	(3,5-二氯-苯基)甲醇	474.4 (M+H) ⁺
12.17	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2,4,6-三氯苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(2,4,6-三氯-苯基)甲醇	506.4 (M-H) ⁻
12.18	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-5-三氟甲氧基-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.5)	(3-氯-5-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇	508.6 (M-H) ⁻

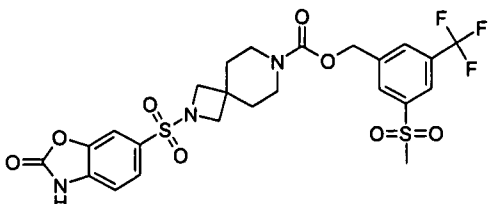
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.19	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-三氟甲基-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽 (中間物1.5)	(3-(三氟甲基)-苯基)甲醇	460.5 (M+H) ⁺
12.20	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-5-氰基-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽 (中間物1.5)	3-氯-5-(羥甲基)苯甲腈 (CAS-RN 1021871-35-1)	451.4 (M+H) ⁺
12.21	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-4-氟-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽 (中間物1.5)	(3-氯-4-氟苯基)甲醇	444.4 (M+H) ⁺
12.22	2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲基)苯甲酯 	6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽 (中間物1.8)	(4-(三氟甲基)-苯基)甲醇	490.5 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.23	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氟-5-三氟甲基-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.5)	(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)甲醇	478.4 (M+H) ⁺
12.24	6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-4-甲基-苯甲酯 	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.5)	(3-氯-4-甲基-苯基)甲醇	440.4 (M+H) ⁺
12.25	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲醯胺鹽(中間物1.2)	(3-(甲基-磺醯基)-5-(三氟甲基)-苯基)甲醇 (CAS-RN 1003843-94-4)	552.4 (M+H) ⁺
12.26	2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯 	6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(中間物1.8)	(3-(甲基-磺醯基)-5-(三氟甲基)-苯基)甲醇 (CAS-RN 1003843-94-4)	568.4 (M+H) ⁺
12.27	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲醯胺鹽(中間物1.2)	(4-氯-2-(甲基-磺醯基)-苯基)甲醇 (CAS-RN 773873-25-9)	518.3 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.28	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(2-氯-4-(甲基磺醯基)-苯基)甲醇(CAS-RN 181300-40-3)	518.4 (M+H) ⁺
12.29	6-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基胺甲醯基)螺[3.3]庚烷-2-基胺基甲酸3,5-二氯苯甲酯 	6-胺基-N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.9)	(3,5-二氯-苯基)甲醇	474.4 (M+H) ⁺
12.30	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.4)	(3-氟-5-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇	522.5 (M+H) ⁺
12.31	2-(2-(側氧基-2,3-二氮苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯 	6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基磺醯基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(中間物1.22)	(3-氯-5-(甲基磺醯基)-苯基)甲醇(中間物2.1)	568.3 (M-H) ⁻
12.32	2-[(3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺甲醯基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯-苯甲酯 	N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.24)	(3,5-二氯-苯基)甲醇	452.5 (M+H) ⁺
12.33	7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.26)	(3-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 886498-99-3)	512.5 (M+H) ⁺

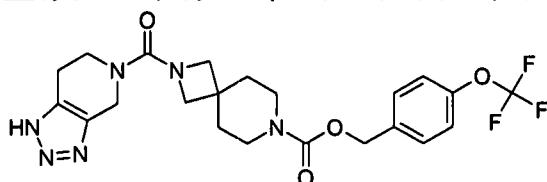
編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.34	7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.26)	(4-(三氟-甲氧基)-苯基)甲醇	494.5 (M+H) ⁺
12.35	2-(3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲基)苯基]甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.29)	(4-(三氟甲基)-苯基)甲醇	478.6 (M+H) ⁺
12.36	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.29)	(2-氟-4-(三氟甲基)-苯基)甲醇(CAS-RN 197239-49-9)	496.2 (M+H) ⁺
12.37	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-甲基-4-(三氟甲氧基)-苯基]甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.29)	(2-甲基-4-(三氟-甲氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 261951-94-4)	508.2 (M+H) ⁺
12.38	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.29)	(2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 1240257-07-1)	526.8 (M+H) ⁺
12.39	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.29)	(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 1020949-12-5)	508.6 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.40	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽 (中間物1.29)	(3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基)甲醇 (CAS-RN 1039931-47-9)	526.6 (M+H) ⁺
12.41	7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1.26)	(2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 1240257-07-1)	512.5 (M+H) ⁺
12.42	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽 (中間物1.29)	(2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇(CAS-RN 1240257-07-1)	512.6 (M+H) ⁺
12.43	2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯 	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽 (中間物1.29)	(4-(三氟-甲氧基)-苯基)甲醇	494.5 (M+H) ⁺
12.44	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酯 	(1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽(中間物1.2)	(3-氯-5-(三氟甲基)-苯基)甲醇	508.5 (M+H) ⁺

編號	系統名稱	胺試劑	苯甲醇試劑	MS, m/e
12.45	2-(2-側氧基-2,3-二氯-苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯 	6-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基磺醯基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(中間物1.22)	(3-(甲基-磺醯基)-5-(三氟甲基)-苯基)甲醇 (CAS-RN 1003843-94-4)	602.4 (M-H)-

實例13

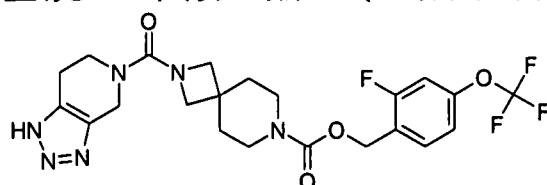
2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯



在室溫下將氫化鈉分散液(60%，於礦物油中，10.2 mg，254 μmol)及碘化鈉(6.35 mg，42.4 μmol)添加至4-(氯甲基)-4-((4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-甲醯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯(中間物3；45 mg，85 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中。在18小時之後，使反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間，用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由層析(矽膠；庚烷-乙酸乙酯梯度，隨後為二氯甲烷/甲醇19:1)純化殘餘物，得到標題化合物(13 mg，30%)。白色發泡體，MS: 495.5 (M+H)⁺。

實例13.1

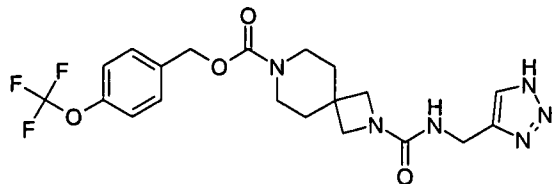
2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯



類似於實例13，由4-(氯甲基)-4-((4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-甲醯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯(中間物3.1)製造標題化合物。白色發泡體，MS: 513.5 (M+H)⁺。

實例14

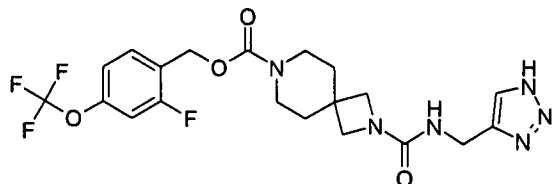
2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯



在室溫下經5分鐘之時段將三光氣(29 mg, 97 μmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液逐滴添加至2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯(中間物1.27; 67 mg, 195 μmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。在回流下加熱反應混合物2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(7 mL)中，接著在室溫下添加(1H-1,2,3-三唑-4-基)胺甲醯胺鹽(26.2 mg, 195 μmol)及三乙胺(98.4 mg, 973 μmol)。在15小時之後，使反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間，經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並蒸發。層析(矽膠；二氯甲烷-甲醇梯度)產生標題化合物(35 mg, 38%)。白色發泡體，MS: 469.2 (M+H)⁺。

實例14.1

2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯

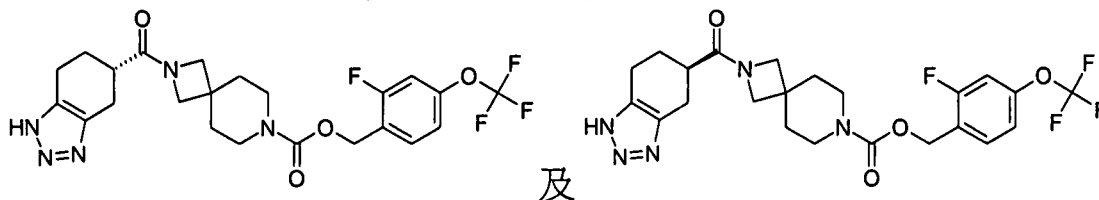


類似於實例14，由2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯(中間物1.28)及(1H-1,2,3-三唑-4-基)胺甲醯胺鹽製造標題化合物。白色發泡體，MS: 487.2 (M+H)⁺。

實例15A及15B

(-)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯

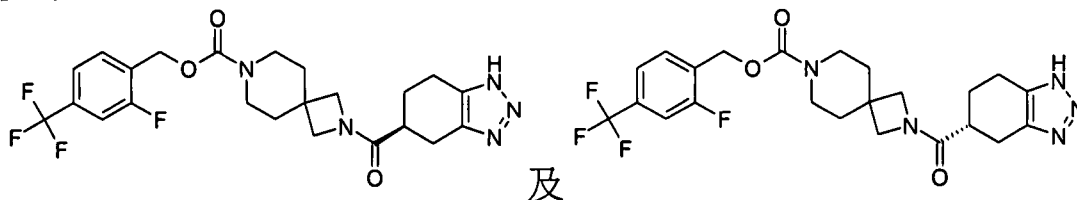
及(+)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯



藉由製備型HPLC，使用Chiralpak AD管柱作為穩定相且庚烷/乙醇3:2作為溶離劑來分離外消旋2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯(實例12.36；28 mg，55 μmol)。由此產生較快溶離之(-)-對映異構體(實例15A；9 mg，31%，淡黃色發泡體，MS: 512.5 (M+H)⁺)及較慢溶離之(+)-對映異構體(實例15B，10 mg，34%，淡黃色發泡體，MS: 512.5 (M+H)⁺)。

實例16A及16B

(S)-2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯及(R)-2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯



藉由製備型HPLC，使用Chiralpak AD管柱作為穩定相且庚烷/乙醇3:2作為溶離劑來分離外消旋2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯(實例12.36；35 mg，71 μmol)。由此產生較快溶離之對映異構體(實例

16A ; 2 mg , 5% , 淡黃色發泡體 , MS: 496.2 (M+H)⁺及較慢溶離之對映異構體 (實例 16B , 3 mg , 8% , 淡黃色發泡體 , MS: 496.2 (M+H)⁺)。

中間物

一般程序A：醯胺偶合，方法1

向螺環胺(起始物質1, 1 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加羧酸(起始物質2, 1.05 mmol)、4-甲基嗎啉(4 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲(1.5 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著使其分配在乙酸乙酯與1 M鹽酸水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中蒸發。將殘餘物溶解於甲苯中，在真空中濃縮，且在矽膠上使用二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液90:10:0.25之梯度進行層析，得到呈無色固體、發泡體或油狀之醯胺中間物。

一般程序B：閉環反應

向4-胺基-3-羥基苯甲醯胺衍生物(1 mmol, 根據一般程序A獲得)於四氫呋喃(8 mL)中之淡黃色懸浮液中逐滴添加N,N'-羰基二咪唑(1.2 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液。接著在16小時之後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中蒸發。在庚烷/乙酸乙酯1:1中濕磨殘餘物，產生呈白色固體狀之2,3-二氫苯并[d]噁唑中間物。

一般程序C：醯胺偶合，方法2

將羧酸(起始物質1, 1 mmol)、胺(起始物質2, 1 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(1.3 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.1 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液在室溫下攪拌16小時，接著分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中蒸發。將殘餘物溶解於甲苯中，在真空中

濃縮，在矽膠上使用二氯甲烷-甲醇梯度進行層析，產生呈灰白色發泡體狀之醯胺中間物。

一般程序D：還原胺化

在室溫下向酮(起始物質1，1 mmol)、胺(起始物質2，1 mmol)於四氫呋喃(5 ml)中之淡黃色溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.5 mmol)及乙酸(1.5 mmol)。接著，在15小時之後，使反應混合物分配在飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。用乙酸乙酯/庚烷4:1濕磨殘餘物，產生呈白色固體狀之二級胺中間物。

一般程序E：胺基甲酸酯合成，方法1

在室溫下向苯甲醇(起始物質2，1 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(1.05 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物3小時，隨後添加螺環胺(起始物質1，1 mmol)及三乙胺(1 mmol)。接著在18小時之後，使反應混合物分配在二氯甲烷與鹽水之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中蒸發。在矽膠上使用庚烷/乙酸乙酯梯度對殘餘物進行層析，產生呈無色油狀之胺基甲酸苯甲酯中間物。

一般程序F：胺基甲酸酯合成，方法2

在0°C下將氯甲酸酯(起始物質2，1.2 mmol)添加至螺環胺(起始物質1，1 mmol)及N-乙基二異丙胺(3 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。接著，在2小時之後移除冰浴且在室溫下持續攪拌。在16小時之後，使反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中蒸發。在矽膠上使用庚烷-乙酸乙酯梯度對殘餘物進行層析，產生呈無色油狀之胺基甲酸苯甲酯中間物。

一般程序G：N-磺醯化

在0°C下向螺環胺(起始物質1，1 mmol)及三乙胺(3 mmol)於四氫

呋喃(5 mL)中之溶液或懸浮液中添加磺醯氯(起始物質2, 1.2 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液。移除冰浴, 接著在16小時之後, 使反應混合物分配在1 M鹽酸水溶液與乙酸乙酯之間。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並蒸發。視情況在庚烷/乙酸乙酯1:1中濕磨殘餘物, 產生磺醯胺中間物。

一般程序H: 脫除Boc保護基, 方法1

將得自一般程序A、B、C、D、E、F或G之胺基甲酸第三丁酯產物(100 mg)與氯化氫溶液(5 M至6 M, 於2-丙醇中, 1 mL)合併, 且在環境溫度下攪拌18小時。接著蒸發反應混合物, 且使殘餘物自乙酸乙酯中沈澱, 得到呈鹽酸鹽形式之中間物1。

一般程序I: 脫除Boc保護基, 方法2

在室溫下將三氟乙酸(10 mmol)添加至得自一般程序A、B、C、D、E、F或G之胺基甲酸第三丁酯產物(1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。接著在2小時之後, 在真空中濃縮反應混合物, 產生呈三氟乙酸鹽形式之中間物1。

一般程序J: 脫除Boc保護基, 方法3

在室溫下將三氟乙酸(10 mmol)添加至得自一般程序A、B、C、D、E、F或G之胺基甲酸第三丁酯產物(1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。接著在2小時之後, 使反應混合物分配在2 M氫氧化鈉水溶液與三氯甲烷之間。使有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 產生呈游離鹼形式之中間物1。

中間物1

根據一般程序A至G中之一或多者由起始物質1及起始物質2製備中間物1.1至1.25及1.26至1.30 (步驟1), 隨後根據一般程序H至J脫除Boc保護基(步驟2)。

編號	系統名稱	起始物質1	起始物質2	MS, m/e	一般程序	
					步驟1	步驟2
1.1	(1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[4.4]-壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[4.4]-壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-49-8)	1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-甲酸	272.4 (M+H) ⁺	A	H
1.2	(1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7)	1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-甲酸	272.5 (M+H) ⁺	A	H
1.3	3-(3,5-二氯苯基)-1-(2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-基)丙-1-酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	3-(3,5-二氯苯基)-丙酸	327.2 (M+H) ⁺	A	H
1.4	(1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-基)(2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽	2,7-二氮雜螺[4.5]-癸烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-61-4)	1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-甲酸	286.5 (M+H) ⁺	A	I
1.5	N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 1211586-09-2)	1H-苯并[d][1,2,3]-三唑-5-甲酸	370.6 (M-H) ⁻	A	I
1.6	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-(3,5-二氯苯基)-丙-1-酮	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸第三丁酯(CAS-RN 1118786-85-8)	3-(3,5-二氯苯基)-丙酸	313.1 (M+H) ⁺	A	J
1.7	1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-4-苯基丁烷-1-酮	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸第三丁酯(CAS-RN 1118786-85-8)	4-苯基丁酸	259.1 (M+H) ⁺	A	J
1.8	6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7)	4-胺基-3-羥基苯甲酸	288.4 (M+H) ⁺	A, 接著B	H
1.9	6-胺基-N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽	6-(第三丁氧基-羰基胺基)-螺[3.3]庚烷-2-甲酸(CAS-RN 1087798-38-6)	1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-胺	272.4 (M+H) ⁺	C	I
1.10	2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽	2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-39-6)	(3,5-二氯苯基)甲醇	343.4 (M+H) ⁺	E	H
1.11	6-(7-氮雜螺[3.5]-壬烷-2-基胺基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三鹽酸鹽	7-第三丁氧基羰基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮(CAS-RN 203661-69-2)	6-胺基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	274.3 (M+H) ⁺	D	H
1.12	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸3,5-二氯苯甲酯	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 1211586-09-2)	(3,5-二氯苯基)甲醇	315.4 (M+H) ⁺	E	J

編號	系統名稱	起始物質1	起始物質2	MS, m/e	一般程序	
					步驟1	步驟2
1.13	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7)	(3,5-二氯苯基)甲醇	329.4 (M+H) ⁺	E	H
1.14	2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽	2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 885270-84-8)	(3,5-二氯苯基)甲醇	315.4 (M+H) ⁺	E	H
1.15	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(3-氯-5-(甲基磺醯基)-苯基)甲醇 (中間物2.1)	373.4 (M+H) ⁺	E	H
1.16	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸3-氯苯甲酯鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(3-氯苯基)甲醇	295.3 (M+H) ⁺	E	H
1.17	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸4-氯苯甲酯鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(3-氯苯基)甲醇	295.3 (M+H) ⁺	E	H
1.18	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(3,5-二氯苯基)甲醇	329.1 (M+H) ⁺	E	H
1.19	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]-庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯	2-氮雜螺[3.3]-庚烷-6-基胺基甲酸第三丁酯(CAS-RN 1118786-85-8)	氯甲酸3,5-二氯苯甲酯(CAS-RN 1175526-48-3)	315.4 (M+H) ⁺	F	J
1.20	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸苯甲酯	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 1211586-09-2)	氯甲酸苯甲酯	247.3 (M+H) ⁺	F	J
1.21	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯	2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基甲酸第三丁酯(CAS-RN 1118786-85-8)	氯甲酸苯甲酯	247.2 (M+H) ⁺	F	J
1.22	6-(2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-基磺醯基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7)	2-側氧基-2,3-二氯苯并[d]噁唑-6-磺醯氯	360.3 (M+H) ⁺	G	H
1.23	2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3-氟-5-(三氟-甲氧基)苯甲酯2,2,2-三氟乙酸鹽	2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-61-4)	(3-氟-5-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇	377.5 (M+H) ⁺	E	I
1.24	N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸鹽	7-(第三丁氧基羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸(CAS-RN 873924-12-0)	(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺鹽酸鹽	250.5 (M+H) ⁺	C	I
1.25	7-(3-氯苯乙基-磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	2-(3-氯苯基)-乙烷磺醯氯	329.4 (M+H) ⁺	G	J

編號	系統名稱	起始物質1	起始物質2	MS, m/e	一般程序	
					步驟1	步驟2
1.26	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸(CAS-RN 33062-47-4)	276.5 (M+H) ⁺	A	I
1.27	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)-苯甲酯	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(4-(三氟-甲氧基)苯基)甲醇	345.1 (M+H) ⁺	E	J
1.28	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯甲酯	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	(2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇 (CAS-RN	363.5 (M+H) ⁺	E	J
1.29	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-基(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-基)甲酮鹽酸鹽	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7)	4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]-[1,2,3]三唑-5-甲酸(CAS-RN 33062-47-4)	276.5 (M+H) ⁺	A	H
1.30	1-(2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟-甲氧基)-苯基)丙-1-酮	2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6)	3-(4-(三氟甲氧基)-苯基)丙酸	343.5 (M+H) ⁺	A	J

中間物2

(4-氯-3-(甲基磺醯基)苯基)甲醇

在0°C下向4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲酸(500 mg, 2.13 mmol)於四氫呋喃(5 ml)中之溶液中緩慢添加硼烷-四氫呋喃複合物溶液(1 M, 於四氫呋喃中, 5.33 ml, 5.33 mmol)。在2小時之後移除冰浴, 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在小心添加甲醇(4 mL)之後, 蒸發反應混合物。使殘餘物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾並蒸發。層析(矽膠; 梯度: 乙酸乙酯/庚烷1:1至乙酸乙酯)得到標題化合物(455 mg, 97%)。無色膠狀物, MS: 238.0 (M+NH₄)⁺。

中間物2.1

(3-氯-5-(甲基磺醯基)苯基)甲醇

類似於中間物2, 由3-氯-5-(甲基磺醯基)-苯甲酸(CAS-RN 151104-63-1)製得標題化合物。白色固體, MS: 221.1 (M+H)⁺。

中間物3

4-(氯甲基)-4-((4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-甲醯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯

在室溫下將三乙胺(20.3 mg, 200 μ mol)及碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯(51.3 mg, 200 μ mol)添加至(4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(38.5 mg, 200 μ mol)於乙腈(4 mL)中之溶液中。在3.5小時之後，添加N-((4-(氯甲基)哌啶-4-基)甲基)-6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲醯胺鹽酸鹽(中間物4; 70 mg, 200 μ mol)及三乙胺(40.6 mg, 401 μ mol)，接著在65小時之後，使反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析法(矽膠，庚烷-乙酸乙酯梯度，接著二氯甲烷/甲醇19:1)純化粗物質，產生標題化合物(50 mg, 46%)。白色固體，MS: 531.5 (M+H)⁺。

中間物3.1

4-(氯甲基)-4-((4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-甲醯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯

類似於中間物3，由N-((4-(氯甲基)-哌啶-4-基)甲基)-6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲醯胺鹽酸鹽(中間物4)及(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(CAS-RN 1240257-07-1)製得標題化合物。白色固體，MS: 549.5 (M+H)⁺。

中間物4

N-((4-(氯甲基)哌啶-4-基)甲基)-6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：2-(氯羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

在0°C下經5分鐘之時段向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(CAS-RN 896464-16-7; 300 mg, 1.33 mmol)及吡啶(315 mg, 3.98 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之無色溶液中逐滴添加三光氣(157 mg,

530 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。在30分鐘之後移除冰浴，且經2小時使混合物升溫至室溫。使反應混合物分配在2 M鹽酸水溶液與乙酸乙酯之間，用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，產生標題化合物(290 mg, 72%)，該標題化合物直接用於下一步驟。

步驟2：2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

在室溫下經10分鐘之時段向4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(CAS-RN 706757-05-3; 123 mg, 987 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(255 mg, 1.97 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之無色溶液中逐滴添加2-(羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(285 mg, 987 μmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。接著在18小時之後，使反應混合物分配在二氯甲烷與飽和氯化銨水溶液之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。層析(矽膠；庚烷-乙酸乙酯梯度；接著二氯甲烷/甲醇19:1)產生標題化合物(212 mg; 56%)。淡黃色發泡體，MS: 321.5 (M+H-異丁烯)⁺。

步驟3：N-((4-(羰基)吡啶-4-基)甲基)-6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲醯胺鹽酸鹽

在室溫下將氯化氫溶液(5至6 M 2-丙醇溶液，2.4 mL, 12 mmol)添加至2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(208 mg, 553 μmol)於2-丙醇(4 mL)中之溶液中。在3.5小時之後，蒸發反應混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(5 mL)及乙醇(3滴)中，接著在30分鐘之後藉由過濾收集沈澱物並乾燥，產生標題化合物(200 mg, 100%)。白色固體，MS: 313.5 (M+H)⁺。

中間物5

3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈

步驟1：7-(2-溴乙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯

向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(CAS-RN 236406-55-6；500 mg，2.21 mmol)及三乙胺(291 mg，2.87 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之懸浮液中添加2-溴乙醯氯(348 mg，2.21 mmol)，接著允許反應混合物經16小時達到室溫且使其分配在冰水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析法(矽膠；庚烷-乙酸乙酯梯度)純化粗物質，產生標題化合物(531 mg，68%)。淡棕色膠狀物，MS: 247.4 (M-Me₃COCO+H)⁺。

步驟2：7-(2-(4-氰基-2-異丙基苯氧基)乙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯

在室溫下將碳酸鈉(375 mg，1.15 mmol)添加至7-(2-溴乙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(200 mg，576 μmol)及4-羥基-3-異丙基苯甲腈(CAS-RN 46057-54-9；92.8 mg，576 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中。在18小時之後，使反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間，用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析法(矽膠，庚烷-乙酸乙酯梯度)純化粗物質，產生標題化合物(197 mg，78%)。白色發泡體，MS: 372.6 (M-異丁烯+H)⁺。

步驟3：3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈

將三氟乙酸(500 mg，4.4 mmol)逐滴添加至7-(2-(4-氰基-2-異丙基苯氧基)乙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(188 mg，440 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。在4小時之後，反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到標題化合物(69 mg，47%)。淡黃色發泡體，MS: 328.6 (M+H)⁺。

中間物5.1

2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮

類似於中間物5，由4-氯-2-異丙基苯酚替換步驟2中之4-羥基-3-異丙基苯甲腈來製得標題化合物。淡黃色膠狀物，MS: 337.5 (M+H)⁺。

【圖式簡單說明】

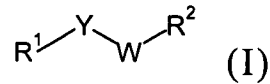
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

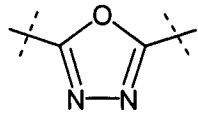
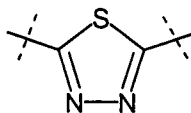
1. 一種式(I)化合物，



其中

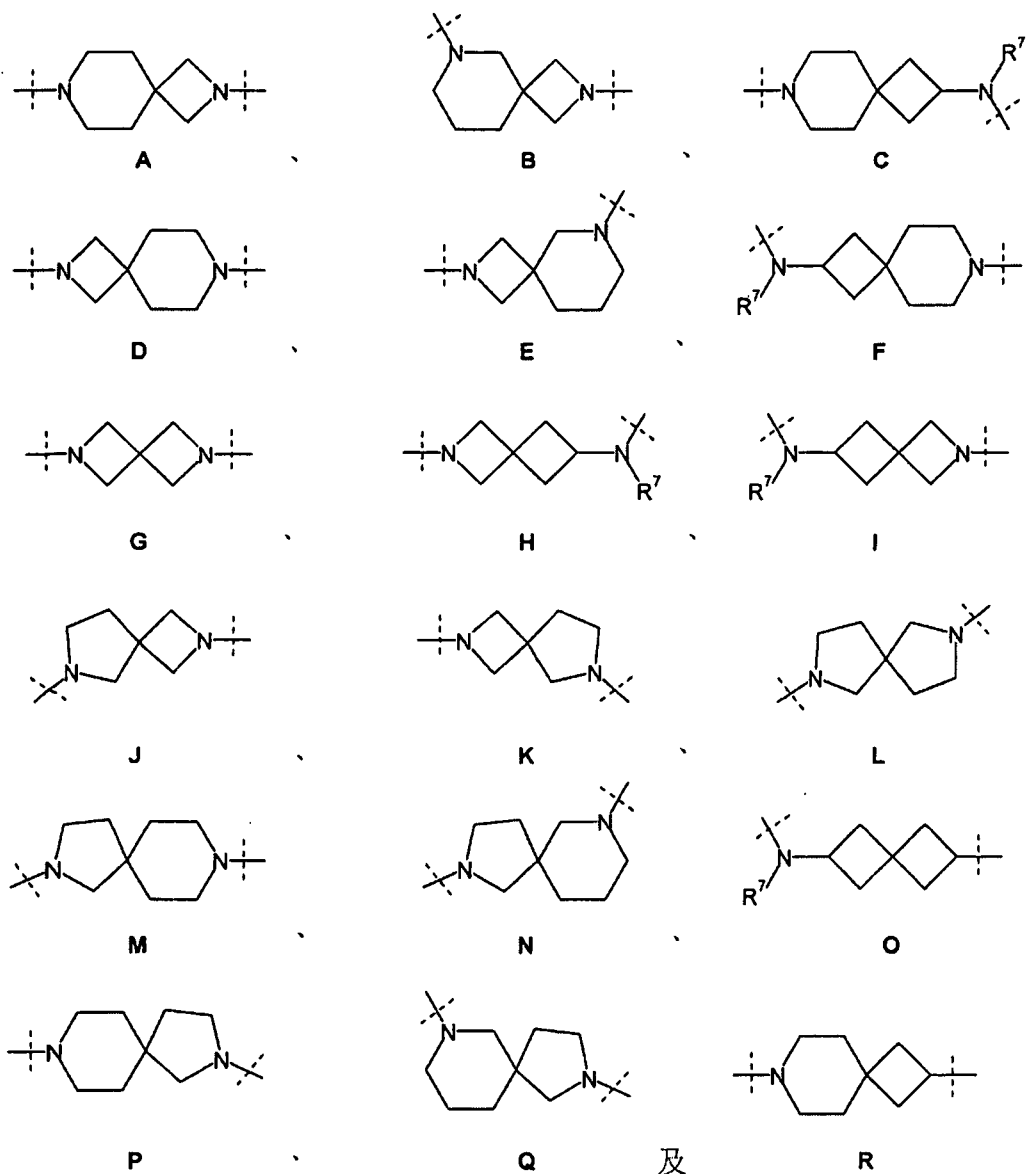
R^1 為烷基、鹵烷基、環烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代，其中在 R^1 為烷基且Y為-C(O)-的情況下，則 R^3 係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL；

R^2 為 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^3$ ；

Y 為 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 或 ，其中在 R^1 為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基

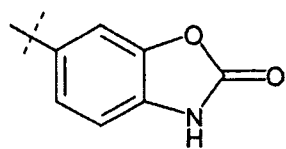
烯基或經取代之噁吩基烯基的情況下，則Y不為-OC(O)-；

W 係選自以下環系統之一：

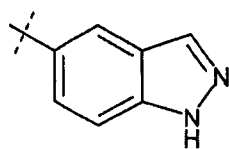


其中在W為該等環系統M或N之一的情況下，則R³係選自基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL，且其中在W為該環系統O的情況下，則R²為-C(O)-NR⁶R³；

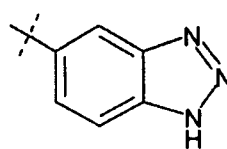
R³ 係選自以下基團：



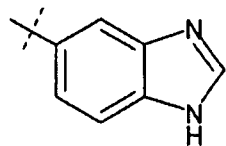
S



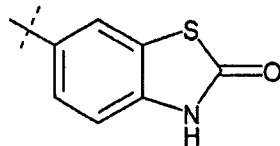
T



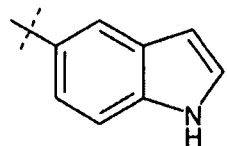
U



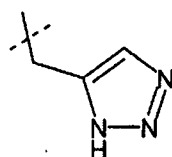
V



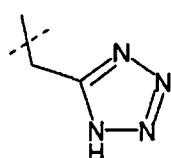
X



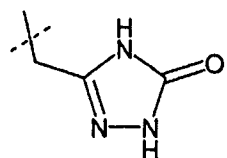
Z



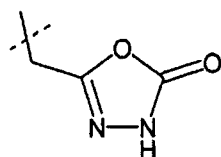
AA



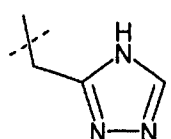
AB



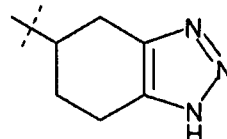
AC



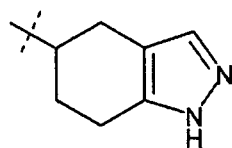
AD



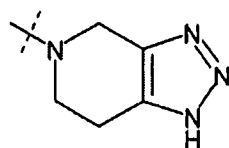
AE



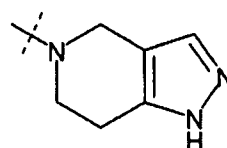
AF



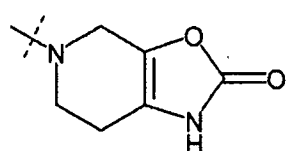
AG



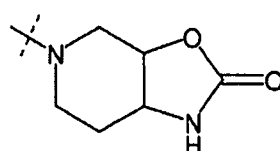
AH



AI

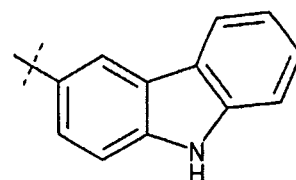


AJ



AK

及



AL

;

或 R^3 為經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之噻吩基，
其中經取代之苯基、經取代之吡啶基及經取代之噻吩基係經

R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 取代；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、烷基及環烷基；

R^6 、 R^7 及 R^{14} 係獨立地選自H、烷基及環烷基；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立地選自H、烷基、羧烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、鹵素、羧基、氰基、烷基磺醯基、環烷基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基係在氮原子上經1至2個獨立地選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、羧烷基、烷氧基烷基、烷基羰基及環烷基羰基之取代基取代；

n 為0、1、2或3；

或醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烷基、經取代之噻吩基烷基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。
3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基或經取代之苯基烯基，其中經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之

苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基及經取代之苯基烯基係經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代。

4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為經 R^8 、 R^9 及 R^{10} 取代之苯基烷基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為 $-C(O)-R^3$ 。
6. 如請求項1或2之化合物，其中Y為 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)-$ ，其中在 R^1 為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烯基或經取代之噻吩基烯基的情況下，則Y不為 $-OC(O)-$ 。
7. 如請求項1或2之化合物，其中Y為 $-OC(O)-$ ，且 R^1 不為經取代之苯基烯基、經取代之吡啶基烯基或經取代之噻吩基烯基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中W係選自該等環系統A、C、D、H、I、J、L、M、N、O、Q及R之一，其中在W為該等環系統M或N之一的情況下，則 R^3 係選自該等基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL，且其中在W為該環系統O的情況下，則 R^2 為 $-C(O)-NR^6R^3$ 。
9. 如請求項1或2之化合物，其中W為該環系統A。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之噻吩基，其中經取代之苯基、經取代之吡啶基及經取代之噻吩基係經 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 取代。
11. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係選自該等基團S、T、U、V、X、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK及AL。
12. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係選自該等基團S、U及AF。
13. 如請求項1或2之化合物，其中 R^8 為鹵烷氧基、鹵素或烷基磺醯基。
14. 如請求項1或2之化合物，其中 R^9 為烷基、鹵烷基或鹵素。

15. 如請求項1或2之化合物，其中R¹⁰為H。

16. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯苯甲酯；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-1-酮；

1-(2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-1-酮；

2-(4-胺基-3-羥基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯；

N-(2-(4-苯基丁醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸苯甲酯；

N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺；

[2-(1H-苯并三唑-5-羰基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

6-(4-胺基-3-羥基苯甲醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(3-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯；

(1H-苯并三唑-5-基)-{7-[2-(3-氯-苯基)-乙烷磺醯基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬-2-基}-甲酮；

2-(2-側氧基(oxo)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

7-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸[2-(4-苯基-丁醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-醯胺；

6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苯甲酯；

2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺酸{2-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙醯基]-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基}-醯胺；

6-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

[2-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-磺醯基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基]-胺基甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-((2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

6-[(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

6-(7-(3-(3,5-二氯苯基)丙醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(3,5-二氯苯氧基)乙酮；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(3,5-二氯苯基)甲酮；

6-{7-[(E)-3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯醯基]-2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷-2-羰基}-3H-苯并噁唑-2-酮；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(反-2-(3,5-二氟苯基)環丙基)甲酮；

(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯-1H-吡啶-2-基)甲酮；

(7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)(5-氯苯并呋喃-2-基)甲酮；

(E)-N-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(3,5-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(7-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-N-(3,5-二氯苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲醯胺；

(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)(5-氯異吡啶啉-2-基)甲酮；

2-(2-側氧基-2,3-二氯苯并[d]噁唑-6-基胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-3-氟苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(2,6-二氯吡啶-4-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,4-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5,6-二氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2,4-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(6-氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-氯吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-溴吡啶-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(4,6-二氯吡啶-2-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-4-氟苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-氯噻吩-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸噻吩-3-基甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸(5-溴噻吩-3-基)甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲基)苯甲酯；

7-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2,4,6-三氯苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-5-三氟甲氧基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-三氟甲基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-5-氟基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-4-氟-苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲基)苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氟-5-三氟甲基-苯甲酯；

6-[(1H-苯并三唑-5-羰基)-胺基]-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸3-氯-4-甲基-苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲酯；

6-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基胺甲醯基)螺[3.3]庚烷-2-基胺基甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-[(3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺甲醯基]-7-氮雜-螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯-苯甲酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮；

3-異丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙氧基)苯甲腈；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)乙酮；

2-(4-氯-2-異丙基苯氧基)-1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙酮；

1-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3-氯苯基)丙-2-炔-1-酮；

1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-炔-1-酮；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯；

7-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

2-((1H-三唑-4-基甲基)胺甲醯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

(-)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

(+)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯(對映異構體A)；

2-[4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲酯(對映異構體B)；

及其醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酯；

(+)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

19. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲酯；

2-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3,5-二氯苯甲酯；

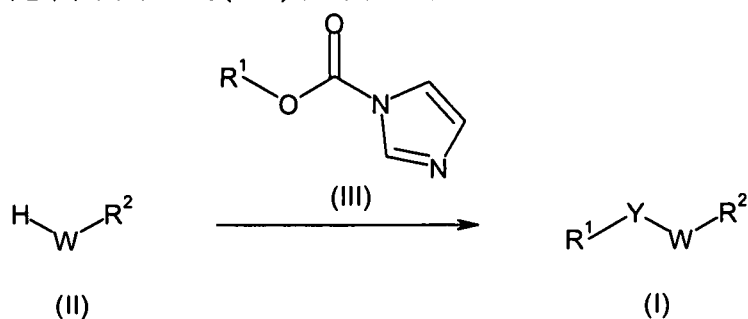
(E)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮；

2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸3-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

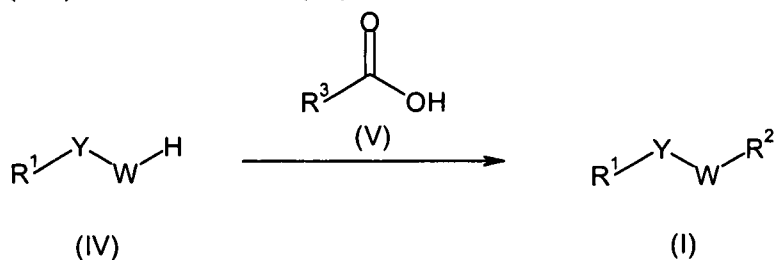
20. 一種製備如請求項1至19中任一項之化合物的方法，該方法包含：

a)使式(II)化合物在式(III)化合物存在下反應；



或

b)使式(IV)化合物在式(V)化合物存在下反應；



其中在步驟a)中， R^1 、 R^2 及W係如請求項1中所定義，Y為-C(O)-，且式(I)化合物具有式(In)；且其中在步驟b)中， R^1 及Y係如請求項中所定義，W為A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、P或Q，且 R^2 為-C(O)- R^3 。

21. 如請求項1或2之化合物，其係用作治療活性物質。

22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物及治療惰性載劑。

23. 如請求項1或2之化合物，其係用於治療或預防腎臟病狀、肝臟

病狀、發炎病狀、神經系統病狀、纖維變性病以及急性及慢性器官移植排斥。

24. 一種如請求項1至19中任一項之化合物之用途，其係用於製備用以治療或預防腎臟病狀、肝臟病狀、發炎病狀、神經系統病狀、纖維變性病以及急性及慢性器官移植排斥的藥物。
25. 如請求項1或2之化合物，其係如請求項20之方法製造。