202337436

(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 202337436 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：112103184 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/397 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/25 歐洲專利局 22153215.3
2022/10/24 歐洲專利局 22203186.6

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

(72)發明人：阿穆薩 馬修 AMOUSSA, MACHOUD (FR)；班斯 喬治 BENZ, JOERG (DE)；布雷辛 弗朗索瓦 茱莉 伊麗莎白 BLAISING, JULIE ELISABETH FRANCOISE (FR)；丹尼索特 傑生 雅克 DENIZOT, JASON JACQUES (FR)；佛里斯頓 凱利 FRISTON, KALLIE (GB)；甘索尼 魯道夫 里昂 塞克卡瑞亞 GANZONI, RUDOLF LIUN ZACCARIA (CH)；吉魯 默德 GIROUD, MAUDE (CH)；葛瑞瑟 烏威 GRETHER, UWE (DE)；賀恩斯伯格 貝諾伊特 HORNSPERGER, BENOIT (FR)；考夫曼 伊莎貝拉 KAUFMANN, ISABELLE (CH)；庫恩 伯恩 KUHN, BERND (CH)；力克 卡米爾 約翰 LEAKE, CAMIEL JOHN (NL)；瑪各瑞尼 雅各波 MARGARINI, JACOPO (IT)；馬丁 瑞恩 尤金 MARTIN, RAINER EUGEN (AT)；歐哈拉 費歐恩 蘇姍娜 O"HARA, FIONN SUSANNAH (GB)；普爾曼 柏德 PUELLMANN, BERND (CH)；萊特 馬汀 RITTER, MARTIN (CH)；倫巴哈 迪迪爾 ROMBACH, DIDIER (FR)；倫茲 舒密特 法拉利 RUNTZ-SCHMITT, VALERIE (FR)；施密德 菲利浦 克勞蒂歐 SCHMID, PHILIPP CLAUDIO (CH)；惠特沃 馬提亞斯 彼特 WITTWER, MATTHIAS BEAT (CH)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

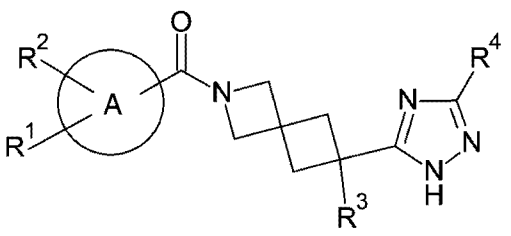
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

新穎雜環化合物

(57)摘要

本發明提供具有通式 (I) 之新穎雜環化合物，

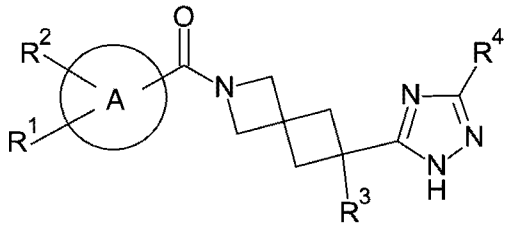


(I)

其中 A 及 R^1 至 R^4 係如本文中所述；包含該等化合物之組成物；製造該等化合物之方法；及使用該等化合物之方法。

***

The invention provides new heterocyclic compounds having the general formula (I)

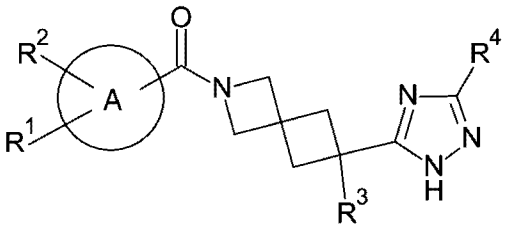


(I)

wherein A and R^1 to R^4 are as described herein, compositions including the compounds, processes of manufacturing the compounds and methods of using the compounds.

***

特徵化學式：



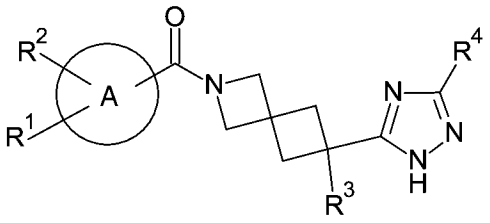
(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】　新穎雜環化合物

【英文發明名稱】　NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【中文】本發明提供具有通式 (I) 之新穎雜環化合物，

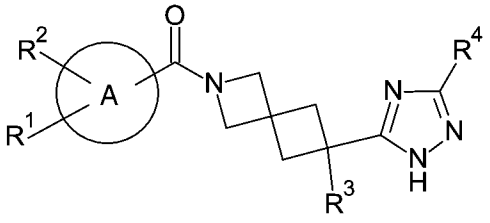


(I)

其中 A 及 R^1 至 R^4 係如本文中所述；包含該等化合物之組成物；製造該等化合物之方法；及使用該等化合物之方法。

***

【英文】The invention provides new heterocyclic compounds having the general formula (I)



(I)

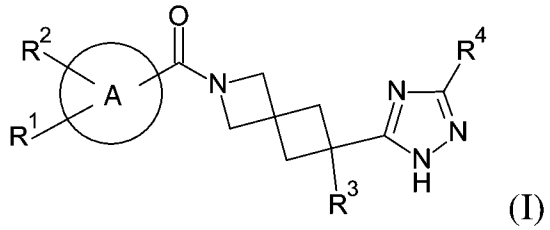
wherein A and R^1 to R^4 are as described herein, compositions including the compounds, processes of manufacturing the compounds and methods of using the compounds.

***

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　新穎雜環化合物

【英文發明名稱】　NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】本發明涉及可用於哺乳動物療法或預防法之有機化合物，特別是涉及用於下列的哺乳動物治療或預防法之單酸甘油脂肪酵素 (MAGL) 抑制劑：神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙、多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病、肌肉萎縮性側索硬化症、外傷性腦損傷、神經毒性、中風、癲癇、焦慮、偏頭痛、抑鬱、發炎性腸病、腹痛、與腸躁症候群相關的腹痛及/或內臟疼痛。

【先前技術】

【0002】內源性大麻素 (EC) 是藉由與大麻素受體 (CBR) CB1 和 CB2 交互作用發揮其生物學作用的傳訊脂質。它們調節多種生理過程，包括神經發炎、神經退化及組織再生（Iannotti, F.A. 等人，*Progress in lipid research* **2016**, *62*, 107-28）。在腦中，主要的內源性大麻素是 2-花生四烯醯基甘油 (2-AG)，其由二醯基甘油脂酶 (DAGL) 產生，並由單醯基甘油脂肪酶 MAGL 水解。MAGL 水解 85% 的 2-AG；其餘的 15% 被 ABHD6 和 ABDH12 水解（Nomura, D.K. 等人，*Science* **2011**, *334*, 809）。MAGL 在整個腦中且在大部分腦細胞類型，包括神經元、星狀細胞、寡樹突細胞及微膠細胞中表現（Chanda, P.K. 等人，*Molecular pharmacology* **2010**, *78*, 996；Viader, A. 等人，*Cell reports* **2015**,

12, 798）。2-AG 水解會形成花生油酸 (AA)，其為前列腺素 (PG) 及白三烯素 (LT) 前驅物。AA 之氧化代謝在發炎組織中提高。涉及發炎過程之花生油酸氧化存在兩個主要酶路徑，產生 PG 之環氧化酶及產生 LT 之 5-脂肪加氧酶。在發炎期間形成之各種環氧化酶產物中，PGE2 為最重要的一個。在發炎部位處，例如在罹患神經退化性病症之患者之腦脊髓液中已偵測到此等產物，且咸信導致發炎反應及疾病進展。不具有 MAGL 之小鼠 (Mgll-/-) 在神經系統中展現顯著降低的 2-AG 水解酶活性及提高的 2-AG 量，而其他含有花生四烯醯基之磷脂質及神經脂質物質（包括花生四烯乙醇胺 (AEA)）以及其他游離脂肪酸不變。相反地，AA 及 AA 衍生之前列腺素及其他類花生酸，包括前列腺素 E2 (PGE2)、D2 (PGD2)、F2 (PGF2) 及凝血脂素 B2 (TXB2) 之含量明顯降低。磷脂酶 A_2 (PLA_2) 酶已被視為 AA 之主要來源，但 $cPLA_2$ 缺失型小鼠在其腦中具有不變的 AA 含量，強化了腦中之 MAGL 用於 AA 生產及調節大腦發炎過程之關鍵作用。

【0003】 神經發炎為腦疾病之常見病理性變化特徵，其包括但不限於神經退化性疾病（例如多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病、肌肉萎縮性側索硬化症、外傷性腦損傷、神經毒性、中風、癲癇及精神障礙，諸如焦慮及偏頭痛）。在腦中，類花生酸及前列腺素之生產控制神經發炎過程。促發炎劑脂多醣 (LPS) 產生大腦類花生酸之穩固的、時間依賴性增加，此在 Mgll–/– 小鼠中顯著鈍化。LPS 治療亦誘導促發炎細胞介素之普遍升高，包括介白素-1-a (IL-1-a)、IL-1b、IL-6、及腫瘤壞死因子-a (TNF-a)，此在 Mgll–/– 小鼠是受抑制的。

【0004】 神經發炎之特徵在於中樞神經系統之先天性免疫細胞、即微膠細胞及星狀細胞之活化。據報導，抗發炎藥可壓制臨床前模型中之神經膠細胞

之活化及包括阿滋海默症及多發性硬化症之疾病進展 (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* **2007**, *64*, 1403)。重要的是，MAGL 活性之基因及/或藥理學破壞亦阻斷腦中之微膠細胞之 LPS 誘發活化（Nomura, D.K. 等人，*Science* **2011**, *334*, 809）。

【0005】 另外，MAGL 活性之基因及/或藥理學破壞在若干神經退化動物模型（包括但不限於阿滋海默症、帕金森病及多發性硬化症）中顯示為保護性的。例如，不可逆 MAGL 抑制劑已廣泛用於神經發炎及神經退化之臨床前模型（Long, J.Z. 等人，*Nature chemical biology* **2009**, *5*, 37）。此類抑制劑之全身性注射重現腦中之 Mgll-/- 小鼠表型，包括 LPS 誘發神經發炎之後的 2-AG 含量之提高、AA 含量及相關類花生酸製造之降低、以及細胞介素製造及微膠細胞活化之預防（Nomura, D.K. 等人，*Science* **2011**, *334*, 809）一起確證 MAGL 為可藥物治療的目標。

【0006】 隨著 MAGL 活性之基因及/或藥理學破壞，腦中之 MAGL 天然受質 2-AG 之內源水平提高。據報導，2-AG 對疼痛具有有益的作用，例如對小鼠具有抗傷害作用（Ignatowska-Jankowska B. 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, *353*, 424），對精神障礙，諸如慢性壓力模型中的抑鬱也具有抑制作用（Zhong P. 等人，*Neuropsychopharmacology* **2014**, *39*, 1763）。

【0007】 此外，寡樹突細胞 (OL) 為中樞神經系統之髓鞘形成細胞，其前驅者 (OPC) 在其膜上表現大麻素受體 2 (CB2)。2-AG 為 CB1 及 CB2 受體之內源性配體。據報導，大麻素及 MAGL 藥理學抑制均減弱 OL 及 OPC 對興奮性毒化損害的脆弱性，且因此可為神經保護性的（Bernal-Chico, A., 等人，*Glia* **2015**, *63*, 163）。另外，MAGL 之藥理學抑制增加小鼠的腦中之髓鞘形成 OL 之數目，表明 MAGL 抑制可促進活體內髓鞘形成 OL 中之 OPC 分化（Alpar,

A., 等人，*Nature communications* **2014**, *5*, 4421）。在進展型多發性硬化症之小鼠模型中，MAGL 的抑制作用亦可促進髓鞘再生與功能恢復（Feliu A. 等人，*Journal of Neuroscience* **2017**, *37* (35), 8385）。

【0008】 此外，近年來，代謝在癌症研究中為非常重要的，尤其脂質代謝。研究人員相信，從頭脂肪酸合成在腫瘤發展方面扮演重要作用。多個研究說明，內源性大麻素具有抗腫瘤形成作用，包括抗增生、細胞凋亡誘導及抗轉移性效果。MAGL 作為脂質代謝及內源性大麻素系統兩者之重要分解酶，另外作為基因表現標誌的一部分，導致不同態樣之腫瘤形成，包括神經膠母細胞瘤（Qin, H. 等人，*Cell Biochem. Biophys.* **2014**, *70*, 33；Nomura DK 等人，*Cell* **2009**, *140*(1), 49-61；Nomura DK 等人，*Chem. Biol.* **2011**, *18*(7), 846-856；Jinlong Yin 等人，*Nature Communications* **2020**, *11*, 2978）。

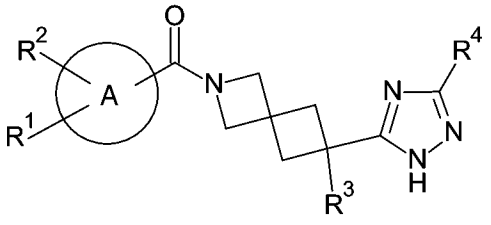
【0009】 內源性大麻素系統亦參與許多胃腸道的生理和生理病理作用 (Marquez, Suarez 等人 2009)。所有這些效果主要是經由大麻素受體 (CBR) CB1 和 CB2 所驅動。CB1 受體存在於動物及健康人的整個腸胃 (GI) 道中，特別是在腸神經系統 (ENS) 及上皮內襯以及結腸壁血管平滑肌細胞中 (Wright, Rooney 等人 2005)，(Duncan, Davison 等人 2005)。CB1 之活化產生止吐、抗腸蠕動及抗發炎效果，並有助於調節疼痛 (Perisetti, Rimu 等人 2020)。CB2 受體在免疫細胞 (諸如漿細胞及巨噬細胞)、腸胃道固有層中表現 (Wright, Rooney 等人 2005)，且主要在與發炎性腸病 (IBD) 相關的人類結腸組織上皮細胞中表現。CB2 的活化藉由減少促發炎細胞介素發揮抗發炎效果。UC 患者結腸組織中 MAGL 表現升高 (Marquez, Suarez 等人 2009) ，且 IBD 患者血漿中 2-AG 含量升高 (Grill, Hogenauer 等人 2019)。幾項動物研究闡明，MAGL 抑制劑具有對症

治療 IBD 的潛力。MAGL 抑制可防止 TNBS 誘發之小鼠結腸炎，並經由 CB1/CB2 MoA 降低局部及循環發炎標記 (Marquez, Suarez 等人 2009)。此外，MAGL 抑制經由 CB1 驅動之 MoA 改善腸壁的完整性和腸通透性 (Wang, Zhang 等人 2020)。

【0010】 總之，壓制 MAGL 的作用及/或活化是用於治療或預防神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙、發炎性腸病、腹痛及與腸躁症候群相關的腹痛之有前景的新治療策略。此外，壓制 MAGL 的作用及/或活化是用於提供神經保護和髓鞘質再生之有前景的新治療策略。因此，對於新型 MAGL 抑制劑存在高度未滿足的醫學需求。

【發明內容】

【0011】 在第一方面中，本發明提供式 (I) 化合物



(I)

其中，A 及 R^1 至 R^4 係如本文所定義。

【0012】 在又一方面，本發明提供製備本文所述的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽的製程，其中該製程如方案 1 至 40 中任一項所述。

【0013】 在進一步態樣中，本發明提供當根據本文所述之方法製造時的如本文中所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0014】 在進一步態樣中，本發明提供一種如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【0015】在進一步態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含如本文中所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，以及治療惰性載劑。

【0016】在一進一步方面中，本發明提供如本文所揭示之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於抑制哺乳動物單酸甘油脂肪酵素之方法。

【0017】在又一方面，本發明提供如本文中所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於治療或預防哺乳動物之神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙、及/或發炎性腸病。

【0018】在又一方面，本發明提供如本文中所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於治療或預防哺乳動物之多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病、肌肉萎縮性側索硬化症、外傷性腦損傷、神經毒性、中風、癲癇、焦慮、偏頭痛、抑鬱、肝細胞癌、結腸癌症形成、卵巢癌、神經病性疼痛、化學療法誘發的神經病變、急性疼痛、慢性疼痛、與疼痛相關的痙攣、腹痛、與腸躁症候群相關的腹痛及/或內臟疼痛。

【實施方式】

【0019】定義

【0020】結合本發明之特定態樣、實施例或實例描述之特徵、整體、特性、化合物、化學部分或基團應理解為適用於本文所描述之任何其他態樣、實施例或實例，除非與之不相容。本說明書中所揭示之所有特徵（包括任何隨附申請專利範圍、摘要及圖式）及/或如此揭示之任何方法或程序之所有步驟可以任何組合形式組合，惟此類特徵及/或步驟中之至少一些相互排斥之組合除外。本發明不限於任何前述實施例之細節。本發明擴展至本說明書（包括任何隨附

申請專利範圍、摘要及圖式）中所揭示之特徵之任何新穎特徵或任何新穎組合或擴展至如此揭示之任何方法或程序之步驟的任何新穎步驟或任何新穎組合。

【0021】術語「烷基」是指具有 1 至 12 個碳原子之單價或多價，例如單價或雙價直鏈或支鏈飽和烴基。在一些較佳實施例中，烷基係含有 1 至 6 個碳原子（「C_{1-6}-烷基」），例如 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子。在其他實施例中，烷基含有 1 至 3 個碳原子，例如 1、2 或 3 個碳原子。烷基的一些非限制實例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基（異丙基）、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、及 2,2-二甲基丙基。烷基之特佳但非限制性實例係甲基、三級丁基及 2,2-二甲基丙基。

【0022】術語「烷氧基」是指經由氧原子接附至母分子部分之如先前所定義之烷基。除非另外說明，否則烷氧基含有 1 至 12 個碳原子。在一些較佳實施例中，烷氧基係含有 1 至 6 個碳原子（「C_{1-6}-烷氧基」）。又在其他實施例中，烷氧基含有 1 至 4 個碳原子。又在其他實施例中，烷氧基含有 1 至 3 個碳原子。烷氧基之一些非限性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及三級丁氧基。烷氧基的特別優選但非限制性的實例是甲氧基。

【0023】術語「鹵素」或「鹵代」是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br)、或碘 (I)。較佳的是，術語「鹵素」或「鹵代」是指氟 (F)、氯 (Cl) 或溴 (Br)。「鹵素」或「鹵代」之特別優選但非限制性的實例是氟 (F) 和氯 (Cl)。

【0024】如本文中所用，術語「環烷基」係指代具有 3 至 10 個環碳原子之飽和或部分不飽和單環或雙環烴基（「C_{3-10}-環烷基」）。在一些較佳實施例中，環烷基為具有 3 至 8 個環碳原子之飽和單環烴基。「雙環環烷基」是指由

兩個具有兩個共同碳原子的飽和碳環組成的環烷基部分，即，分隔兩個環的橋為單鍵或一個或兩個環原子的鏈，並且是螺環部分，即，兩個環經由一個共同的環原子連接。較佳的是，環烷基為具有 3 至 6 個環碳原子，例如具有 3、4、5 或 6 個碳原子之飽和單環烴基。環烷基的一些非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、1-雙環[1.1.1]戊基、降莰烷基及 1-雙環[2.2.2]辛基。環烷基的特別優選但非限制性的實例是環丙基。

【0025】 術語「芳基」指代具有總計 6 至 14 個環成員 (「C_6-C_{14}-芳基」)、較佳 6 至 12 個環成員、且更佳 6 至 10 個環成員之單環、雙環或三環碳環系統，且其中該系統中之至少一個環為芳族的。芳基之一些非限性實例包括苯基及 9H-芴基（例如 9H-芴-9-基）。芳基的特別優選但非限制性的實例是苯基。

【0026】 術語「雜芳基」指代具有總計 5 至 14 個環成員、較佳 5 至 12 個環成員、更佳 5 至 10 個環成員，特定而言 5 至 9 個環成員、5 至 8 個環成員或 5 至 6 個換成員之單價或多價、單環、雙環或三環、較佳單環或雙環環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族的，且該系統中之至少一個環含有一或多個雜原子。較佳地，「雜芳基」指代包含獨立地選自 O、S 及 N 之 1、2、3 或 4 個雜原子的 5 員至 10 員雜芳基。最佳地，「雜芳基」指代包含獨立地選自 O、S 及 N 之 1 至 2 個雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、5 員至 9 員雜芳基、5 員至 8 員雜芳基或 5 員至 6 員雜芳基。雜芳基之一些非限制性實例包括螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉] (例如，螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咔-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-6-基、吲哚-1-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-

基、1H-吲哚-7-基、1,2-苯并噼唑-3-基、1,2-苯并噼唑-4-基、1,2-苯并噼唑-5-基、1,2-苯并噼唑-6-基、1,2-苯并噼唑-7-基、1H-吲唑-3-基、1H-吲唑-4-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、1H-吲唑-7-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、吡唑并[1,5-a]必定、2H-吡唑并[4,3-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]必定、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、噼唑-2-基、噼唑-4-基、噼唑-5-基、1,2,4-噼二唑基、1,3,4-噼二唑基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、嗒咿-3-基、嗒咿-4-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-1-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、三唑-2-基、2H-三唑基、4,5,6,7-四氫吲唑-2-基、6,7-二氫-4H-吡喃并[4,3-c]吡唑-2-基、噻唑基、苯并呋喃-4-基、四唑基、異噼唑基、吡咯基及味啉基。雜芳基的特佳但非限制性實例為吡啶基、吡咿基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噼唑基、噼二唑基及三唑基。

【0027】術語「雜環基」指代具有 3 至 14 個環原子、較佳 3 至 10 個環原子、更佳 3 至 8 個，更佳 3 至 6 個環原子，特定而言 3、4、5 或 6 個環原子之飽和或部分不飽和單環或雙環、較佳單環之環系統，其中該等環原子中之 1、2 或 3 者為選自 N、O 及 S 之雜原子，其餘環原子為碳。較佳的是，該等環原子中之 1 個至 2 個是選自 N 及 O，其餘環原子為碳。「雙環雜環基」是指由兩個具有兩個共同環原子的環組成的雜環基部分，即，分隔兩個環的橋為單鍵或一個或兩個環原子的鏈，並且是螺環部分，即，兩個環經由一個共同的環原子連接。雜環基的一些非限制性實例包括四氫吖唉基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、5-氮雜螺[2.5]辛烷-5-基、哌啶基、3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊[c]吡咯-2-

基、2-氮雜螺[3.3]庚-2-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜[3.4]辛烷、2-氮雜螺[3.5]壬-2-基、1,2-二氫吡啶基、哌啶基、吡咯啶基及硫雜環丁烷基。

【0028】 術語「羥基」是指 −OH 基團。

【0029】 術語「氰基」是指 −CN（腈）基團。

【0030】 術語「羧基」指代 –COOH 基團 (亦即，羧酸基團)。

【0031】 術語「烷氧基羰基」指代 –C(O)-O-C_1-C_6-烷基 (亦即，羧酸酯基團)。

【0032】 術語「側氧基」指代雙鍵鍵合之氧 (=O)。

【0033】 術語「烷基甲醯基」係指代基團 H_2N-C(O)–。

【0034】 術語「鹵烷基」所指的烷基，是其中烷基的至少一個氫原子已被鹵素原子、較佳的是被氟替代。較佳的是，「鹵烷基」所指的烷基，是其中烷基的 1、2 或 3 個氫原子已被鹵素原子替代、最佳的是被氟替代。鹵烷基之特佳但非限制性實例為三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟甲基、2,2-二氟甲基及2,2,2-三氟乙基。

【0035】 術語“羥基烷基”係指代烷基，其中，該烷基之氫原子中的至少一者業經藉由羥基替代。較佳地，「鹵烷基」指代烷基，其中，該烷基之 1、2 或 3 個氫原子，特定而言 1 個氫原子已由羥基替代。羥基烷基之特佳但非限制性實施例係羥甲基。

【0036】 術語「羧基烷基」指代烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已由羧基替代。較佳地，「羧基烷基」指代烷基，其中，該烷基之 1、2 或 3 個氫原子，特定而言 1 個氫原子已由羧基替代。羧基烷基的特別較佳但非限制性之實例為 1-羧基-1-甲基-乙基。

【0037】術語「鹵烷氧基」所指的烷氧基，是其中烷氧基的至少一個氫原子已被鹵素原子、較佳的是被氟替代。較佳的是，「鹵烷氧基」所指的烷氧基，是其中烷氧基的 1、2 或 3 個氫原子已被鹵素原子、最佳的是被氟替代。鹵烷氧基的特佳但非限制性實例為三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基、(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基及 2,2,2-三氟乙氧基。

【0038】術語「醫藥上可接受之鹽」意指保有自由鹼或自由酸的生物有效性及特性，且並非在生物上或在其他方面有不利之處的鹽。該鹽是與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者、特別是鹽酸的無機酸形成，和諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苄酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯半胱胺酸及類似者之有機酸形成。另外，這些鹽可藉由將無機鹼或有機鹼加到游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽類包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽及類似者。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，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、聚亞胺樹脂及類似者。

【0039】本文所述的式 (I) 化合物可包含數個非對稱中心，且其形式可為純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物、例如像是外消旋物、光學純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物、非鏡像異構外消旋物或非鏡像異構外消旋物的混合物。

【0040】依據 Cahn-Ingold-Prelog 序列法則，非對稱碳原子可為「R」或「S」組態。

【0041】縮寫「MAGL」是指單醯基甘油脂肪酶。術語「MAGL」和「單醯基甘油脂肪酶」在本文中可互換使用。

【0042】如本文中所使用的術語「治療」包括：(1) 抑制病狀、病症或病況（例如在維持治療之情況下，遏制、減少或延緩疾病的至少一個臨床或亞臨床症狀之發展或其復發）；及/或 (2) 緩解病況（亦即使病狀、病症或病況或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者消退）。對待治療的患者的益處在統計學上是顯著的，或者至少對於患者或醫師是可察覺的。然而，應瞭解的是，當將藥物投予於患者以治療疾病時，結果可能未必總是有效的治療方法。

【0043】如本文中所使用，術語「預防（法）(prophylaxis)」包括：預防或延緩哺乳動物（尤其是人）發展之病狀、病症或病況的臨床症狀之出現，該哺乳動物（尤其是人）可能罹患或易患病狀、病症或病況但又尚未經歷或呈現病狀、病症或病況之臨床或亞臨床症狀。

【0044】如本文所用，術語「神經發炎」涉及神經組織 (其為神經系統之兩個部分之主要組織組分)；中樞神經系統 (CNS) 之腦及脊髓；及周邊神經系統 (PNS) 之分支周邊神經之急性及慢性發炎。慢性神經發炎與神經退化性疾病（諸如阿滋海默症、帕金森病和多發性硬化症）有關。急性神經發炎通常緊接著在中樞神經系統損傷之後，例如由於外傷性腦損傷 (TBI)。

【0045】術語「外傷性腦損傷」（「TBI」，又稱「顱內損傷」）涉及由外部機械力產生之大腦損傷，諸如快速加速或減速、撞擊、爆炸波、或射彈之穿透。

【0046】術語「神經退化性疾病」涉及與神經元之結構或功能之進展性缺失（包括神經元死亡）相關的疾病。神經退化性疾病之實例包括但不限於多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病及肌肉萎縮性側索硬化症。

【0047】術語「精神障礙 (mental disorder)」（亦稱為精神疾病或精神病症）涉及可造成痛苦或生活機能不佳之行為或精神模式。此等特徵可為持續性、復發性及緩解性的，或以單次發作形式發生。精神障礙之實例包括但不限於焦慮及抑鬱。

【0048】術語「疼痛」涉及與實際或潛在組織損傷相關之不適感覺及情緒經歷。疼痛之實例包括但不限於感受傷害感受性疼痛、慢性疼痛（包括自發性疼痛）、神經病性疼痛（包括化學療法引起的神經病變）、幻覺痛及精神性疼痛。疼痛之特定實例為神經病性疼痛，其由影響涉及身體感覺之神經系統（亦即體感覺系統）之任何部分的損傷或疾病引起。在一個實施例中，「疼痛」是由切除術或開胸術產生之神經病性疼痛。在一個實施例中，「疼痛」是化學療法引起的神經病變。

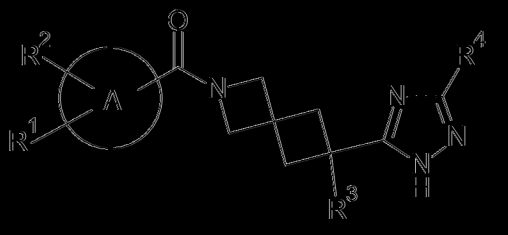
【0049】術語「神經毒性」涉及神經系統中之毒性。其在曝露於天然或人造有毒物質（神經毒素）時出現，以造成神經組織損傷之方式改變神經系統之正常活性。神經毒性之實例包括但不限於由曝露於化學療法、放射治療、藥物療法、藥物濫用、及器官移植中所使用之物質以及曝露於重金屬、某些食品及食品添加劑、農藥、工業及/或清潔溶劑、化妝品及一些天然存在之物質而產生的神經毒性。

〔0050〕術語「癌症」是指一種疾病，其特徵為細胞（此等細胞為「癌細胞」）之異常不受控制生長產生的贅瘤或腫瘤之存在。如本文所用的術語癌症明確地包括但不限於肝細胞癌、結腸癌症形成及卵巢癌。

〔0051〕如本文所用的術語「哺乳動物」包括人及非人，且包括但不限於人、非人靈長類、犬、貓、鼠、牛、馬、及豬。在一特定實施例中，「哺乳動物」是指人。

〔0052〕本發明之化合物

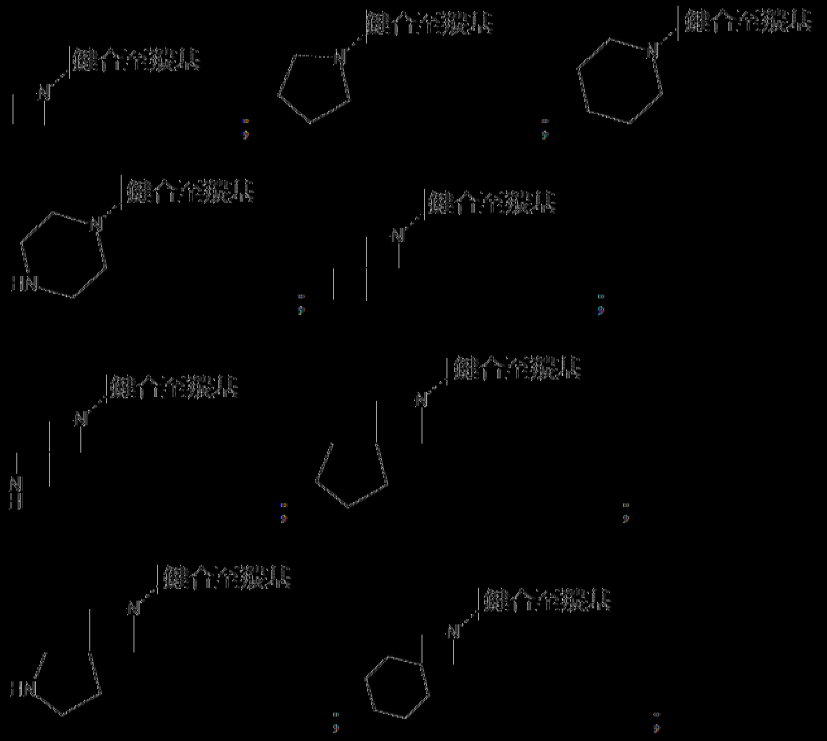
〔0053〕在第一方面，本發明提供式(I)化合物

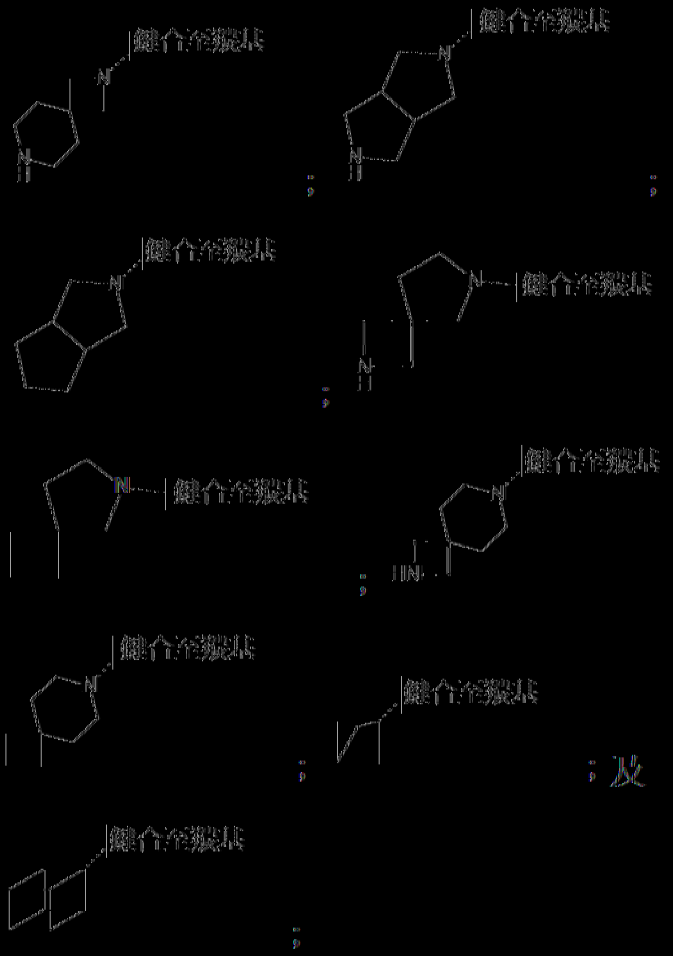


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：





；及

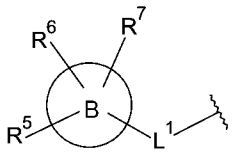
B　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、羰基、$CR^{8a}R^{8b}$、CH_2O、OCH_2、CH_2NR^{13a}、$NR^{13b}CH_2$、CH_2CH_2、$CH_2NR^{13c}CH_2$、CH_2NHCO、O、NH、SO_2NH、$NHSO_2$、SO_2NHCH_2、CH_2NHSO_2、SO_2、CH_2SO_2、SO_2CH_2、NHC(O)、C(O)NH 及 ；

L^2　係選自共價鍵、$CR^{8a}R^{8b}$、NH、N(C_1-C_6 烷基)、O、CH_2NH、$NHCH_2$、CH_2O、OCH_2、SO_2、CH_2SO_2 及 SO_2CH_2；

X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-SO_2–及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2　係選自氫及羥基；

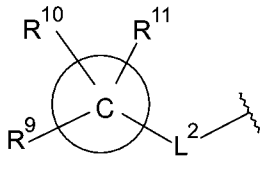
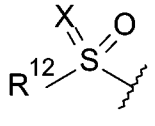
R^3　係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及羥基；

R^4　係選自氫及基團 –C($R^{4a}R^{4b}R^{4c}$)；

R^{4a}　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 係選自氫及羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地選自氫及鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基或 3 員至 14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5　係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

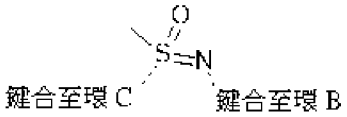
R^6　係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、$(C_1$-C_6-烷基$)_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

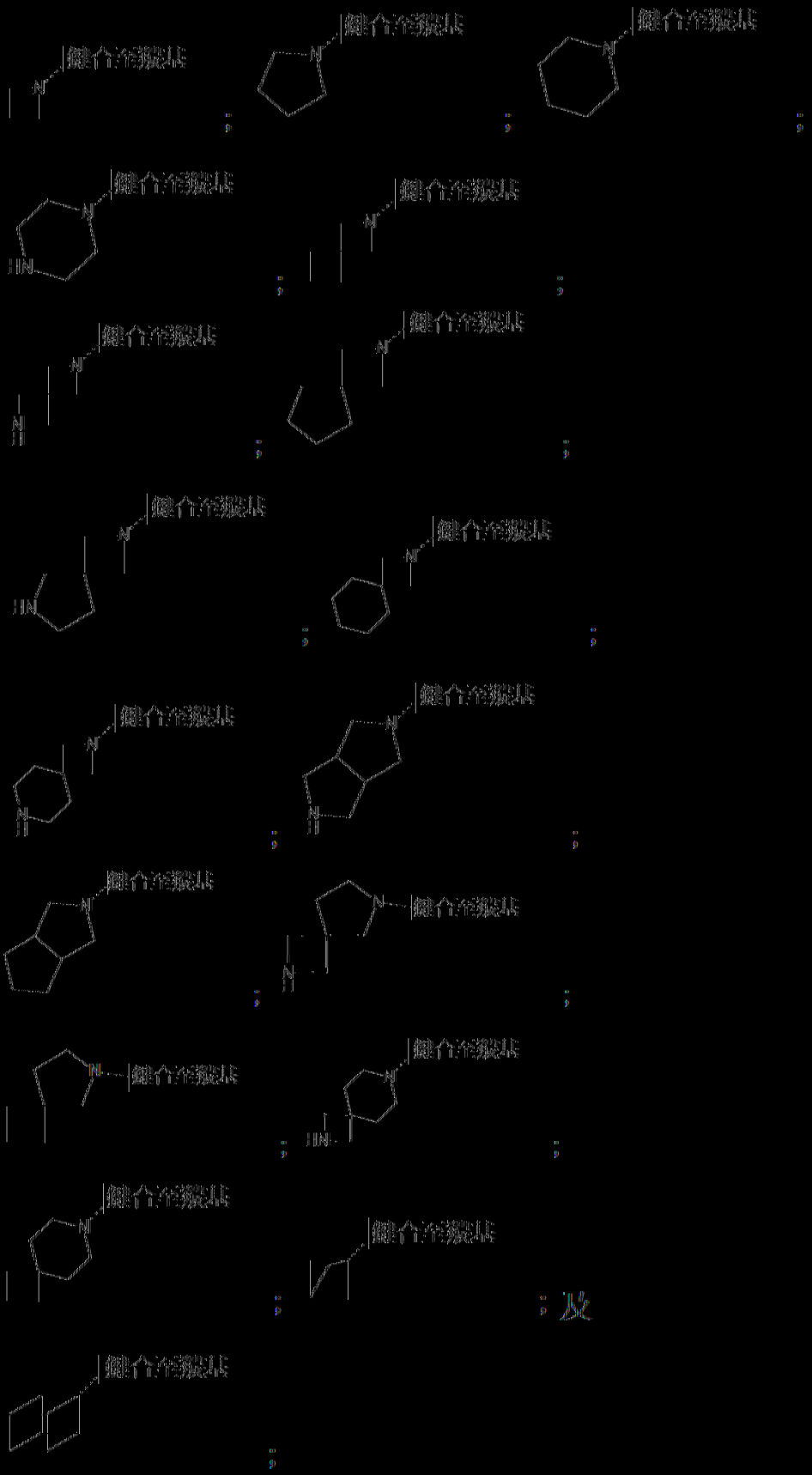
R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；且

R^{13a}、R^{13b} 及 R^{13c} 係各自獨立地選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-。

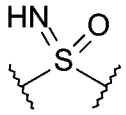
【0054】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：



B 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

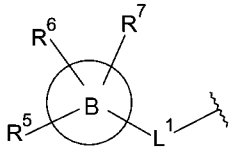
C　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–CH_2SO_2–$、$–SO_2CH_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

；

L^2　係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1$-C_6-烷基$)–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–SO_2–$、$–CH_2SO_2–$ 及 $–SO_2CH_2–$；

X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 

、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-$SO_2–$及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2　係選自氫及羥基；

R^3　係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及羥基；

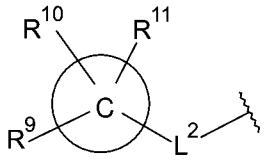
R^4　係選自氫及基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 係選自氫及羥基；且 R^{4c} 為氫；或

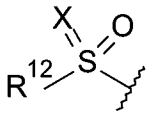
R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地選自氫及鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基或 3 員至 14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團



及基團



；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

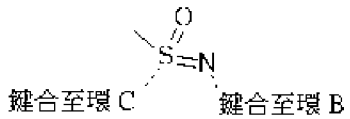
R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團



；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

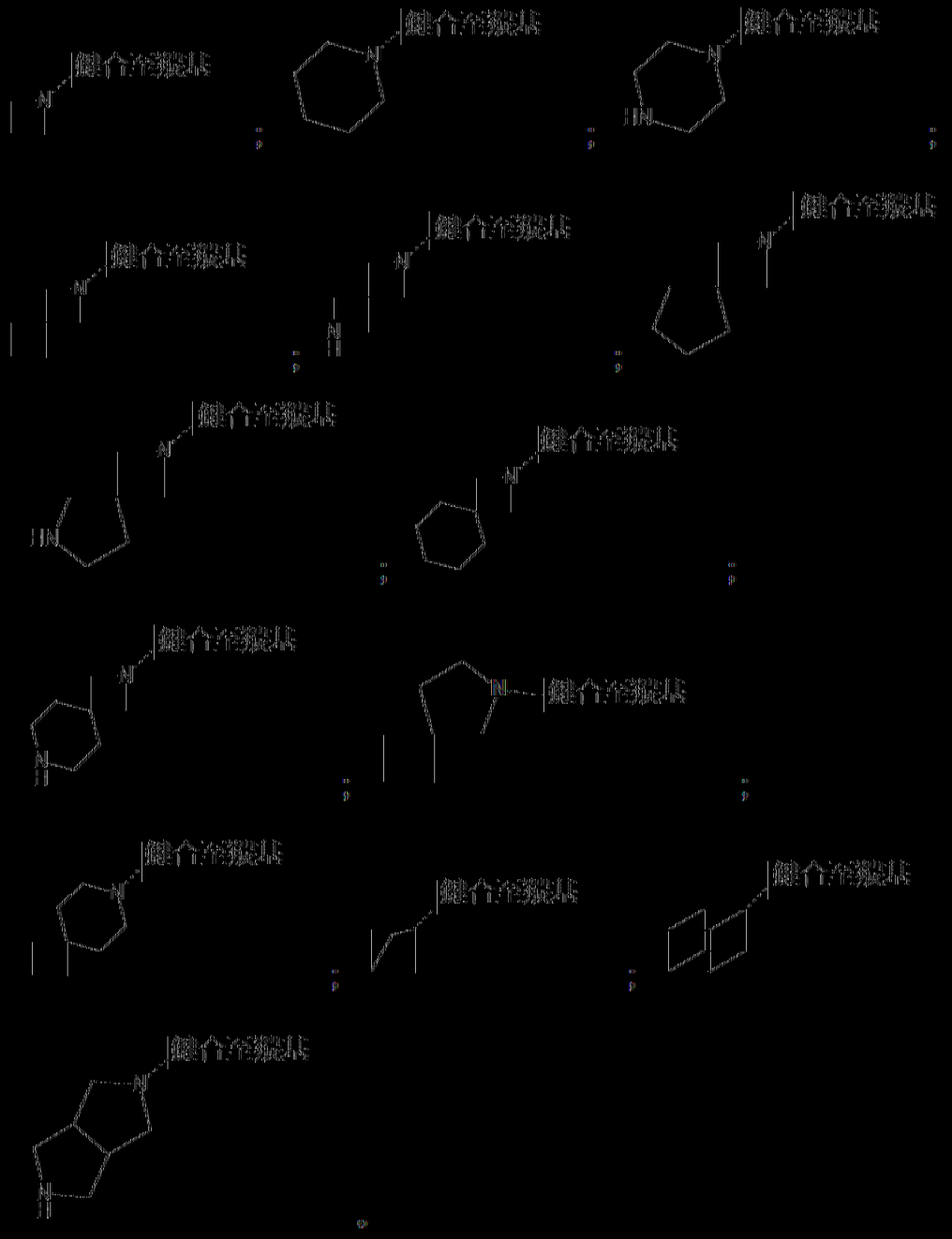
R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6 烷基及鹵基-C_1-C_6 烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 環烷基、C_3-C_{10} 環烷基-C_1-C_6 烷基；

R^{13b} 為氫；且

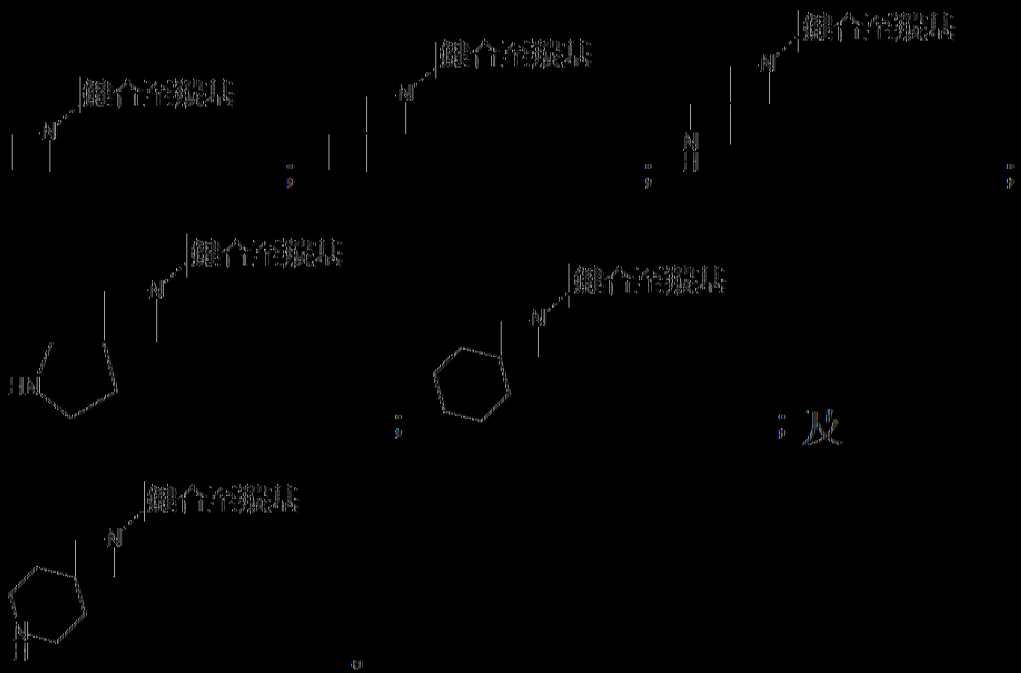
R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。

[0055] 在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自：



及

[0056] 在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A係選自：



[0057] 在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

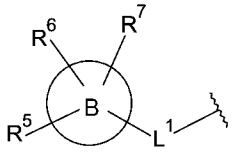
B 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5員至14員雜芳基及3員至14員雜環基；

C 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、3員至14員雜環基及5員至14員雜芳基；

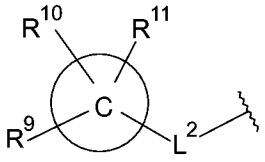
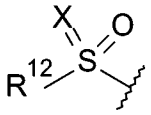
L^1 係選自共價鍵、鏈基、$CR^{8a}R^{8b}$、CH_2O、OCH_2、CH_2NR^{13a}、$NR^{13b}CH_2$、CH_2CH_2、$CH_2NR^{13c}CH_2$、CH_2NHCO、O、NH、SO_2NH、$NHSO_2$、SO_2NHCH_2、CH_2NHSO_2、SO_2、NHC(O)、C(O)NH及；

L^2 係選自共價鍵、$CR^{8a}R^{8b}$、NH、$N(C_1$-C_6烷基)、O、CH_2NH、$NHCH_2$、CH_2O、OCH_2、SO_2及CH_2SO_2；

X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-SO_2–及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2　係選自氫及羥基；

R^5　係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

R^6　係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

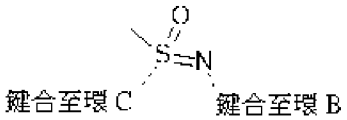
R^7　係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a}　係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b}　係選自氫及鹵素；

R^9　係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5

員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

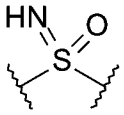
R^{13b} 為氫；且

R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6-烷基。

【0058】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B 係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

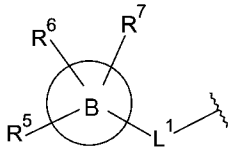
C 係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

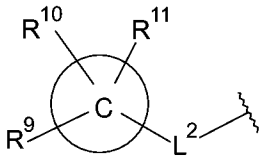
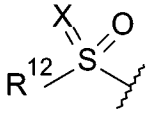
；

L^2 係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1$-C_6-烷基$)–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–SO_2–$ 及 $–CH_2SO_2–$；

X 為 NH 或 O；

R^1 係選自基團 、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-SO_2–及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2 係選自氫及羥基；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

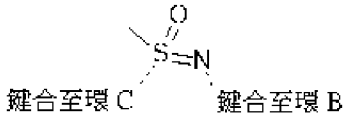
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

R^{13b} 為氫；且

R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6-烷基。

【0059】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

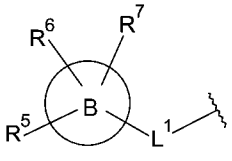
B 係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C 係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$ 及 $–CH_2O–$；

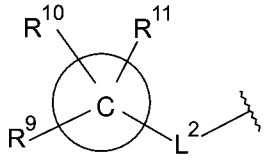
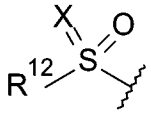
L^2 係選自共價鍵、–NH– 及 $–CH_2NH–$；

X 為 NH 或 O；

R^1 為基團 

；

R^2 為氫；

R^5 係選自鹵素、氰基、鹵基-C_1-C_6-烷基、側氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、基團  及基團  ；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫及鹵素；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10} 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0060】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

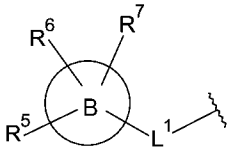
B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊基、吡啶基、噁唑基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑基、三唑-2-基、2H-三唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-二氫吡啶基及 1,2-二氫吡啡基；

C 係選自環丙基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及吡啡基；

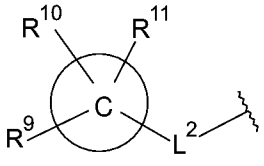
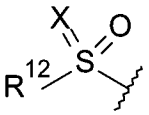
L^1 係選自共價鍵、–$CR^{8a}R^{8b}$– 及 –CH_2O–；

L^2 係選自共價鍵、–NH– 及 –CH_2NH–；

X 為 NH 或 O；

R^1 為基團  ；

R^2 為氫；

R^5 係選自氯、氟、氰基、CF_3、2,2,2-三氟乙基、CF_3O、側氧基、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、基團  及基團  ；

R^6 係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7 係選自氫及甲基；

R^{8a} 係選自氫及氟；

R^{8b} 係選自氫及氟；

R^9 係選自氫、甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

R^{10} 係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【0061】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

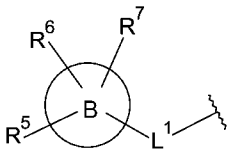
B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊基、吡啶基、噁唑基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑基、三唑-2-基、2H-三唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基及 1,2-二氫吡啶基；

C 係選自環丙基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及吡啡基；

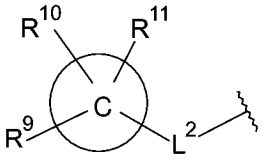
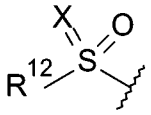
L^1 係選自共價鍵、–$CR^{8a}R^{8b}$– 及 –CH_2O–；

L^2 係選自共價鍵、–NH– 及 –CH_2NH–；

X　為 NH 或 O；

R^1　為基團  ；

R^2　為氫；

R^5　係選自氯、氟、氰基、CF_3、CF_3O、側氧基、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、基團  及基團  ；

R^6　係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7　係選自氫及甲基；

R^{8a}　係選自氫及氟；

R^{8b}　係選自氫及氟；

R^9　係選自氫、甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

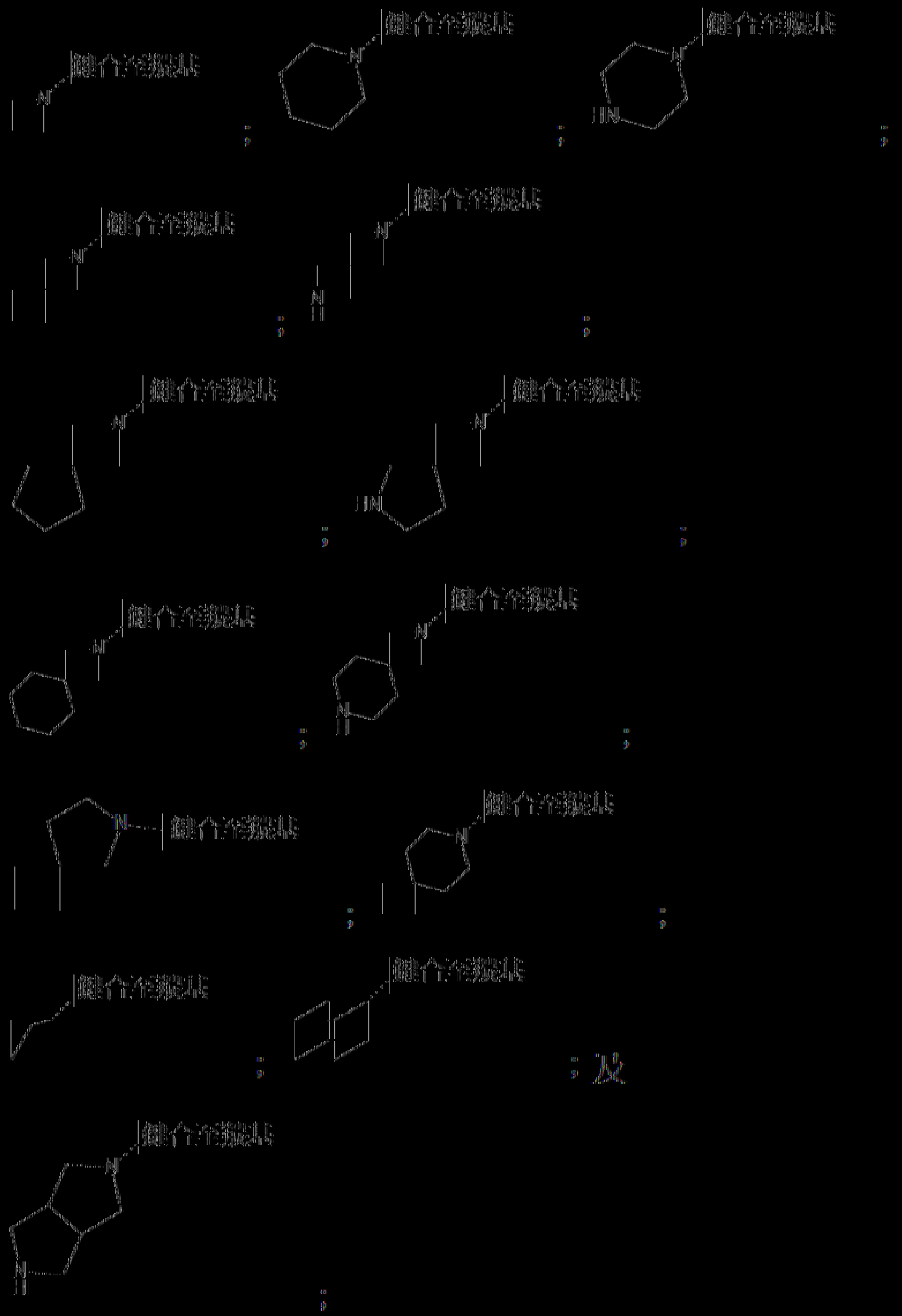
R^{10}　係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11}　為氫；且

R^{12}　為 CF_3。

【0062】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

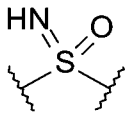
A　係選自：



；及

B　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

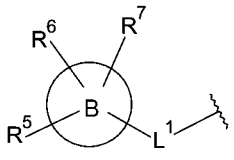
C　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

；

L^2 係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1\text{-}C_6\text{-烷基})–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–SO_2–$ 及 $–CH_2SO_2–$；

X 為 NH 或 O；

R^1 係選自基團 

、$C_1\text{-}C_6$-烷基-SO_2-NH–、$C_1\text{-}C_6$-烷基-SO_2–及鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基-C(O)–；

R^2 係選自氫及羥基；

R^3 為氫；

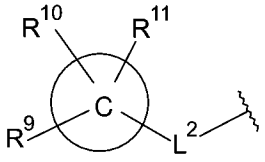
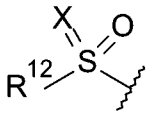
R^4 係選自氫及基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a} 為鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基；R^{4b} 為羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基或 3 員至 14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、$C_1\text{-}C_6$-烷基、$C_1\text{-}C_6$-烷氧基、鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羥基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羥基-鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羧基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷氧基、側氧基、$NH_2\text{-}SO_2$-、$C_1\text{-}C_6$-烷基-NH-、胺甲醯基、$C_1\text{-}C_6$-烷基-NH-C(O)-、羧基、$C_1\text{-}C_6$-烷氧基羰基、$C_1\text{-}C_6$-烷氧基羰

基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

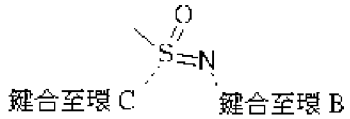
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

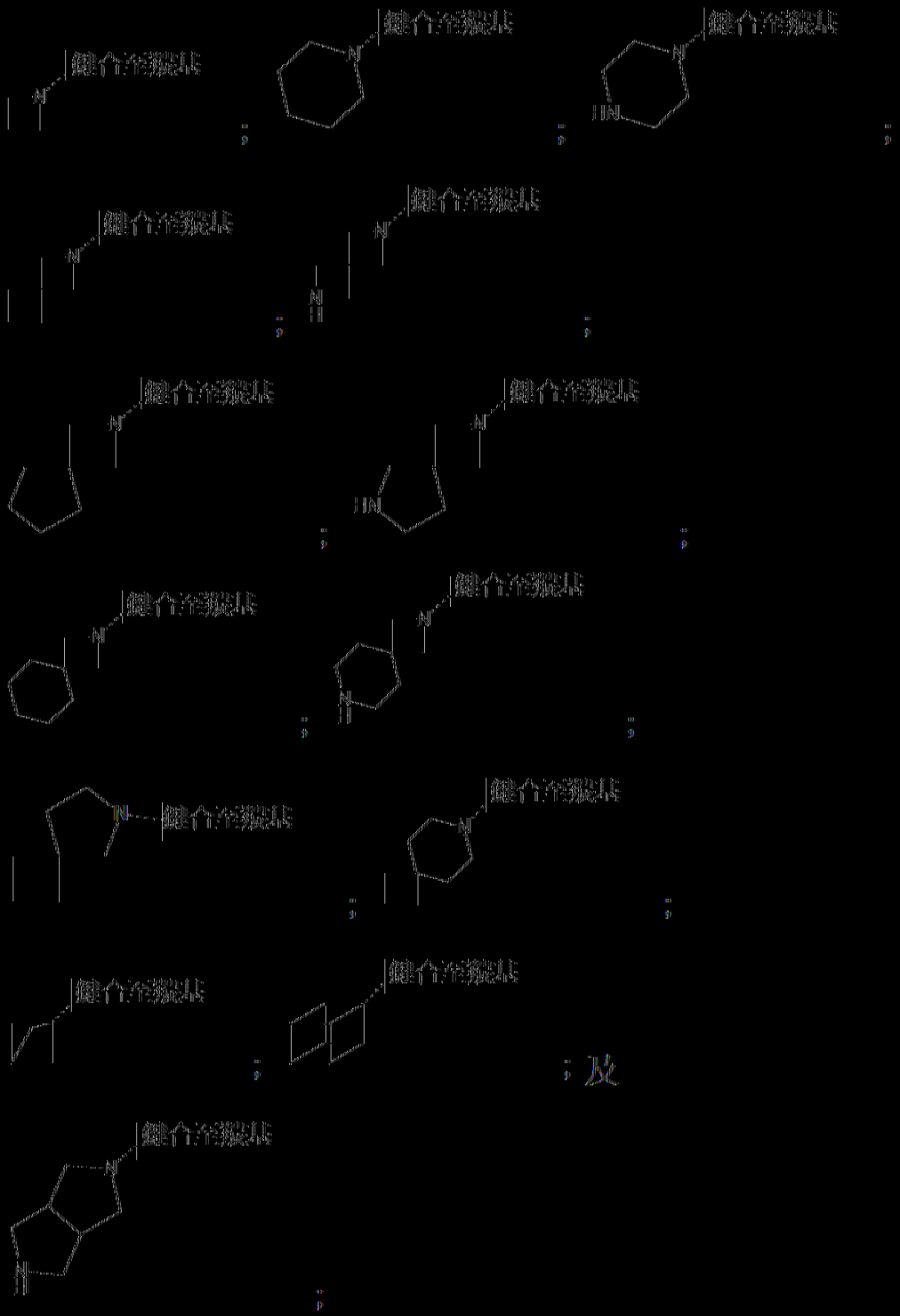
R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

R^{13b} 為氫；且

R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6-烷基。

〔0063〕在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

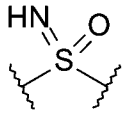
A 係選自：



；及

B 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

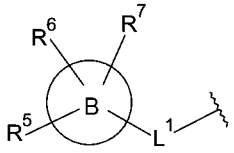
C　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

；

L^2　係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1$-C_6-烷基$)–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–SO_2–$ 及 $–CH_2SO_2–$；

X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 

、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-$SO_2–$及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2　係選自氫及羥基；

R^3　為氫；

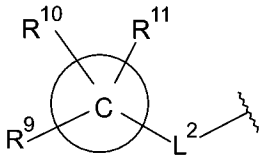
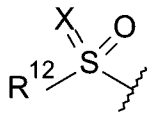
R^4　係選自氫及基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}　為鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 為羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基或 3 員至 14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5　係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、

鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團及基團；

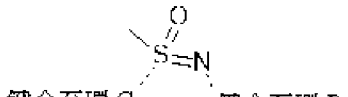
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

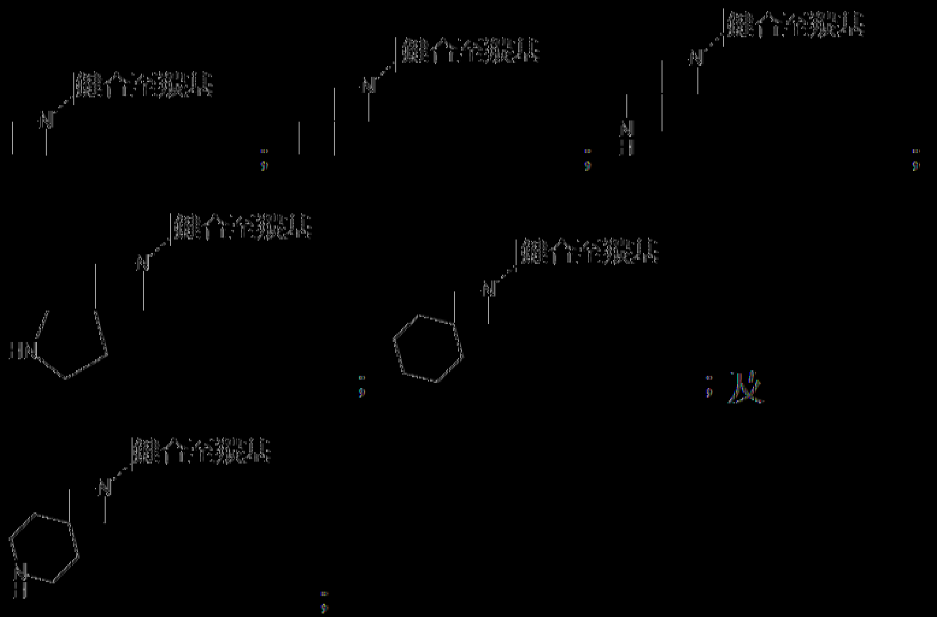
R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

R^{13b} 為氫；且

R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。

[0064] 在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：



及

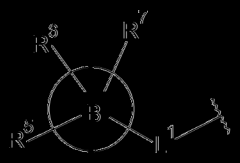
B 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C 係選自 C_3-C_{10} 環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、$CR^{8a}R^{8b}$ 及 CH_2O；

L^2 係選自共價鍵、NH 及 CH_2NH；

X 為 NH 或 O；

R^1 為其中 

；

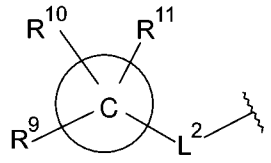
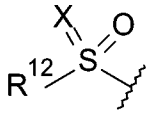
R^2 為氫；

R^3 為氫；

R^4 為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自鹵素、氰基、鹵基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、側氧基、基團  及基團 ；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫及鹵素；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

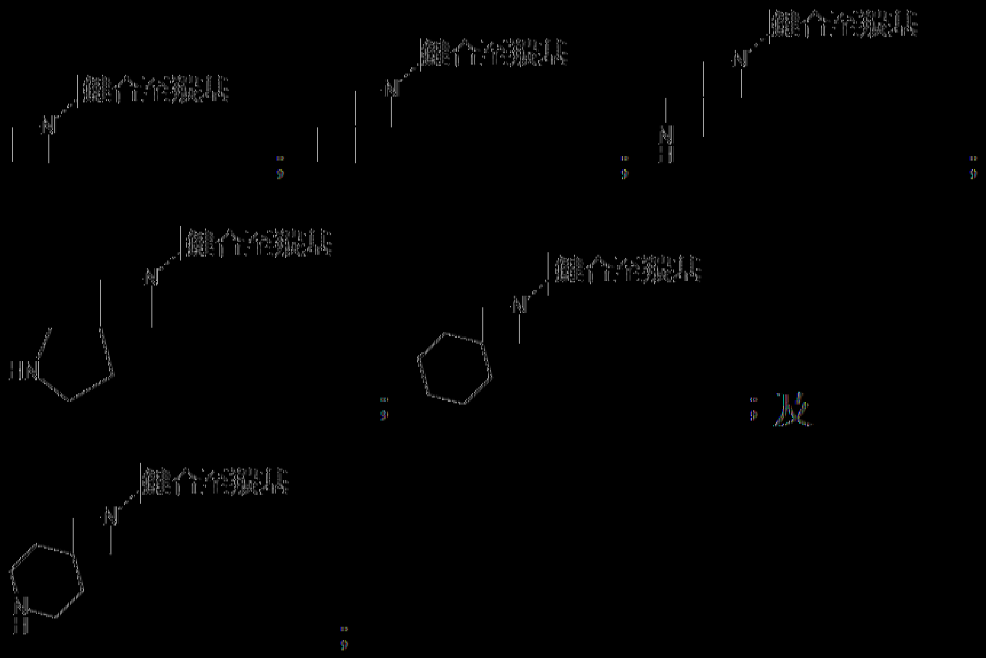
R^{10} 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{11} 為氫；且

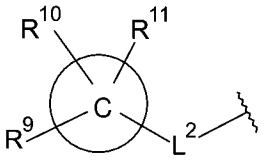
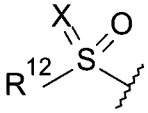
R^{12} 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0065】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：


鍵合至該環
鍵合至該環
鍵合至該環

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及氟；其中該環丙基視情況經 1 至 2 個氟取代基取代；

R^5 係選自氯、氟、氰基、CF_3、2,2,2-三氟乙基、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、側氧基、基團  及基團 ；

R^6 係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7 係選自氫及甲基；

R^{8a} 係選自氫及氟；

R^{8b} 係選自氫及氟；

R^9 係選自氫、甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

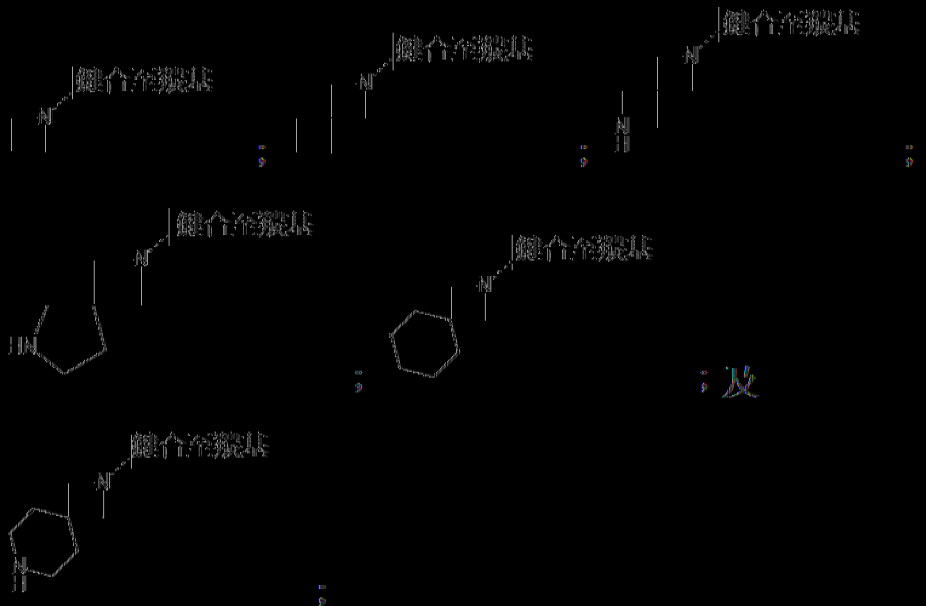
R^{10} 係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【0066】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：



；及

；

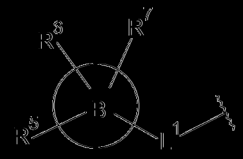
B　係選自苯其、雙環[1.1.1]戊其、吡啶其、嘧唑其、嘧啶其、吡啡其、嗒啡其、1,2,4-噻二唑其、吡唑其、咪唑其、1H-1,2,4-三唑其、異嘧唑其、1,2,4-嘧二唑其、1,3,4-嘧二唑其及1,2-二氫吡啶其；

C　係選自環內其、吡唑其、1,3,4-嘧二唑、吡啡其及1,3,4-噻二唑其；

L^1　係選自共價鍵、$CR^{8a}R^{8b}$及CH_2O；

L^2　係選自共價鍵、NH及CH_2NH；

X　為NH或O；

R^1　為其團；

R^2　為氫；

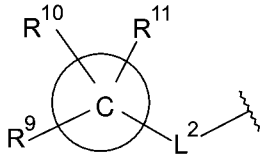
R^3　為氫；

R^4　為其團$C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

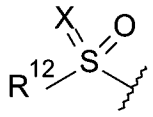
R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}各自獨立地為氫；或

R^{4a}及R^{4b}與其所接附的碳原子一起形成環內其；且R^{4c}係選自氫、羥其及氟；其中該環內其視情況經1至2個氟取代其取代；

R^5 係選自氯、氟、CF_3、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、側氧基、基團



及基團



；

R^6 係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7 係選自氫及甲基；

R^{8a} 係選自氫及氟；

R^{8b} 係選自氫及氟；

R^9 係選自甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

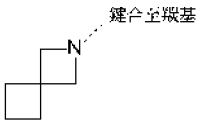
R^{10} 係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【0067】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 為

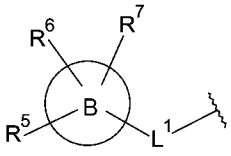


；

B 為 5 員至 6 員雜芳基；

L^1 為 $–CR^{8a}R^{8b}–$；

R^1 為基團



；

R^2 為氫；

R^3 為氫；

R^4 為基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基；且 R^{4c} 為氫；

R^5 為鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^6 為氫；

R^7 為氫；

R^{8a} 為氫；且

R^{8b} 為氫。

【0068】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 5 員至 9 員雜芳基。

【0069】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 5 員至 6 員雜芳基。

【0070】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 5 員雜芳基。

【0071】在較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 6 員雜芳基。

【0072】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊基、吡啶基、噁唑基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑基、三唑-2-基、2H-三唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-二氫吡啶基及 1,2-二氫吡啡基。

【0073】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自嘧啶基、吡啡基及 2H-三唑基。

【0074】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為苯基。

【0075】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為雙環[1.1.1]戊基。

【0076】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為噁唑基。

【0077】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為吡啉基。

【0078】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為嗒啉基。

【0079】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為吡唑基。

【0080】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為咪唑基。

【0081】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1H-1,2,4-三唑基。

【0082】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 2H-三唑基。

【0083】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為異噁唑基。

【0084】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,2,4-噁二唑基。

【0085】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,3,4-噁二唑基。

【0086】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,2-二氫吡啉基。

【0087】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自吡啶基、1,2-二氫吡啶基、嘧啶基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、三唑-2-基及吡唑基。

【0088】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,2,3-噁二唑基。

【0089】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,2-二氫吡啶基。

【0090】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 三唑-2-基。

【0091】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

C　為 C_3-C_{10}-環烷基；

R^9　為鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10}　為氫；且

R^{11}　為氫。

【0092】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

C　為環丙基；

R^9　為 CF_3；

R^{10}　為氫；且

R^{11} 為氫。

【0093】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為共價鍵。

【0094】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

L^1 為 $–CR^{8a}R^{8b}–$；

R^{8a} 係選自氫及鹵素；且

R^{8b} 係選自氫及鹵素。

【0095】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

L^1 為 $–CR^{8a}R^{8b}–$；

R^{8a} 係選自氫和氟；以及

R^{8b} 係選自氫及氟。

【0096】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $–CH_2–$。

【0097】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $–CH_2O–$。

【0098】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1 為 $–CH_2–$；並且

B 為 5 員至 6 員雜芳基。

【0099】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1　為 $–CH_2–$；並且

B　係選自嘧啶基、吡啉基及 2H-三唑基。

【0100】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^2　係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、–NH–、$–N(C_1\text{-}C_6\text{-}烷基)–$、–O–、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–SO_2–$ 及 $–CH_2SO_2–$；

R^{8a}　係選自氫、鹵素、$C_1\text{-}C_6$-烷基及胺甲醯基；且

R^{8b}　係選自氫及鹵素。

【0101】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^2 為共價鍵。

【0102】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氫。

【0103】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^4　為基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及鹵素；其中該 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代。

【0104】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^4 為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代。

【0105】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4 為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為氟；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基或環丁基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及氟；其中該環丙基視情況經 1 至 2 個氟取代基取代。

【0106】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係選自鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_3-C_{10}-環烷基，其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 3 個選自鹵素及羥基之取代基取代。

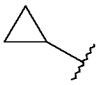
【0107】在一個實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0108】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 CF_3。

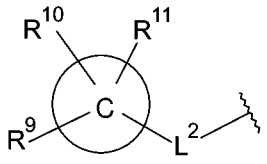
【0109】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 C_3-C_{10}-環烷基，其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 3 個選自鹵素及羥基之取代基取代。

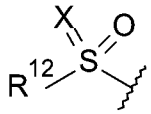
【0110】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經 1 至 3 個選自鹵素及羥基之取代基取代。

【0111】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係選自 CF_3、環丙基、1-氟環丙基、1-羥基環丙基及 3,3-二氟環丁基。

【0112】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為  。

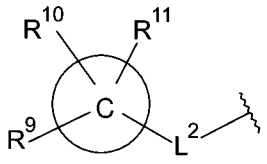
【0113】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係選自鹵素、氰基、鹵基-C_1-C_6-烷基、側氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、基團

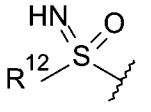


及基團


。

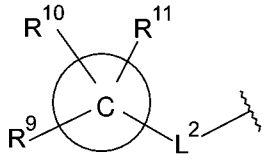
【0114】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係選自鹵基-C_1-C_6-烷基、基團

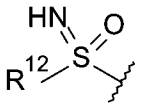


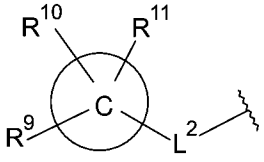
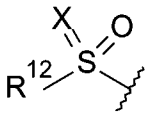
及基團


。

【0115】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0116】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為基團  。

【0117】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為基團  。

【0118】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係選自氟、氯、氰基、CF_3、2,2,2-三氟乙基、CF_3O、側氧基、甲基磺醯基、CF_3-SO_2、基團  及基團  。

【0119】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為 CF_3。

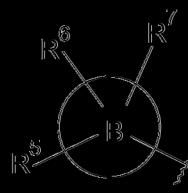
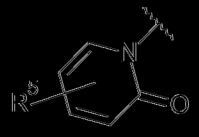
【0120】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係選自氫及側氧基。

【0121】在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為氫。

【0122】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為側氧基。

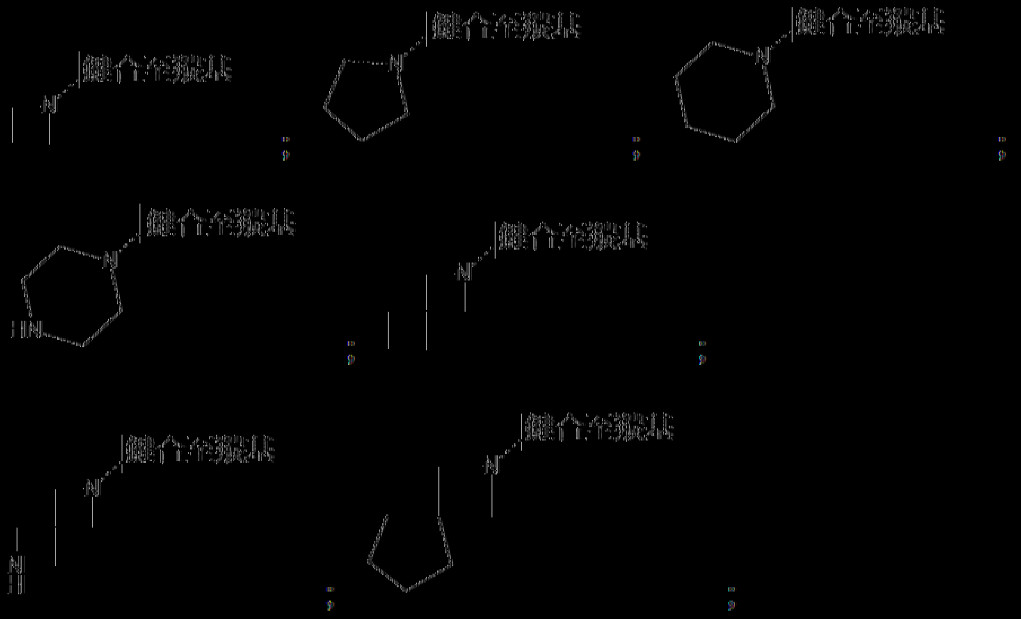
〔0123〕在一個特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R7為氫。

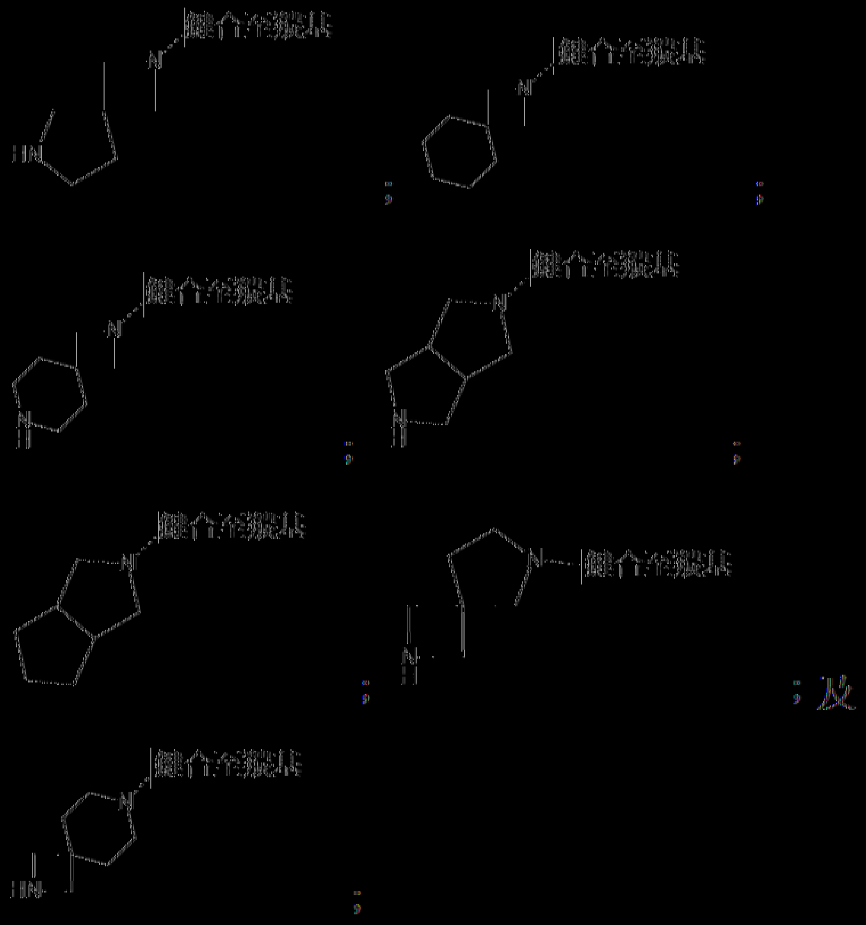
〔0124〕在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R6及R7兩者皆為氫。

〔0125〕在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中為。

〔0126〕在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：





；

；

；

；

；

；

；及

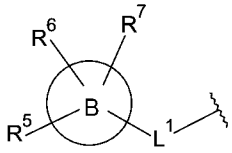
；

B　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、CHR^8、CH_2O、OCH_2、CH_2NR^{13a}、$NR^{13b}CH_2$、CH_2CH_2、CH_2NHCH_2、CH_2NHCO、O、NH、SO_2NH、$NHSO_2$、SO_2NHCH_2、CH_2NHSO_2、SO_2、NHC(O) 及 C(O)NH；

L^2　係選自共價鍵、CH_2、NH、N(C_1-C_6 烷基)、O、CH_2NH、$NHCH_2$、CH_2O 及 SO_2；

R^1 係選自基團 、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-SO_2–及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

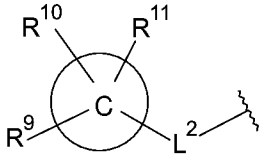
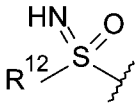
R^2 係選自氫及羥基；

R^3 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及羥基；

R^4 為基團 –C($R^{4a}R^{4b}R^{4c}$)；

R^{4a} 為鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 為羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 為氫或羥基；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^8 係選自氫及胺甲醯基；

R^9 係選自氫、鹵素、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員

雜芳基；其中該 C_3-C_{10} 環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6 烷基及鹵基 C_1-C_6 烷基之取代基取代；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6 烷基、鹵基 C_1-C_6 烷基及側氧基；

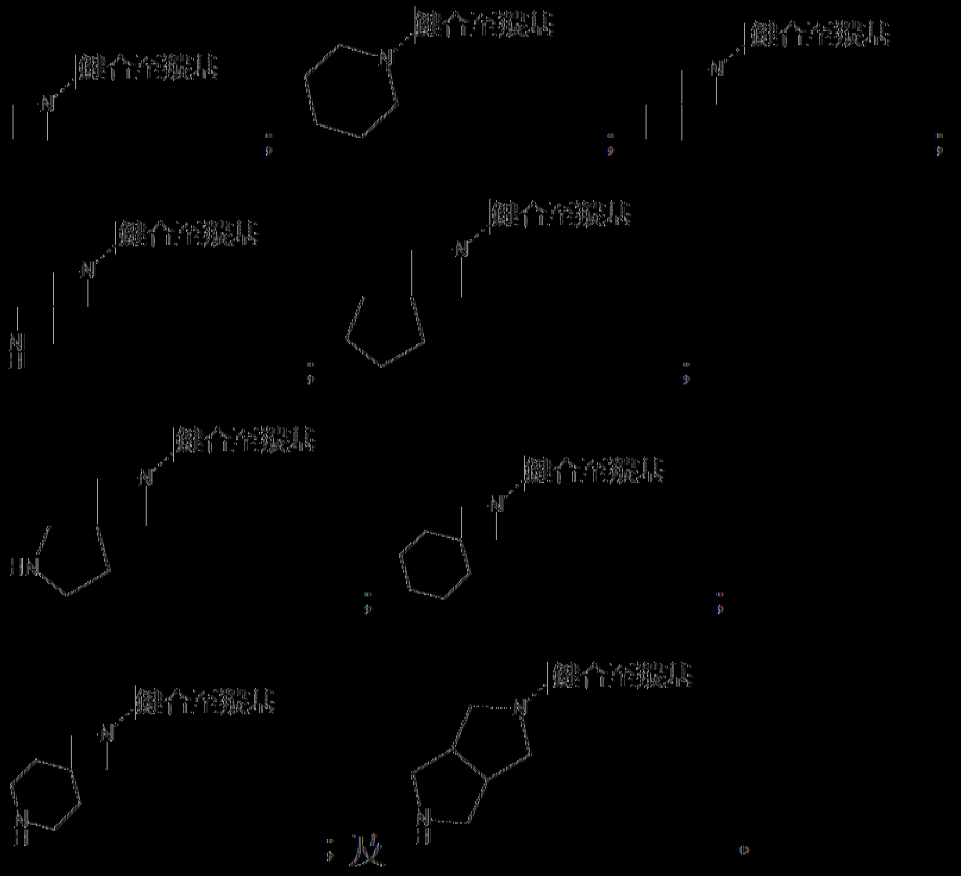
R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自 C_1-C_6 烷基及鹵基 C_1-C_6 烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_3-C_{10} 環烷基、C_3-C_{10} 環烷基 C_1-C_6 烷基；且

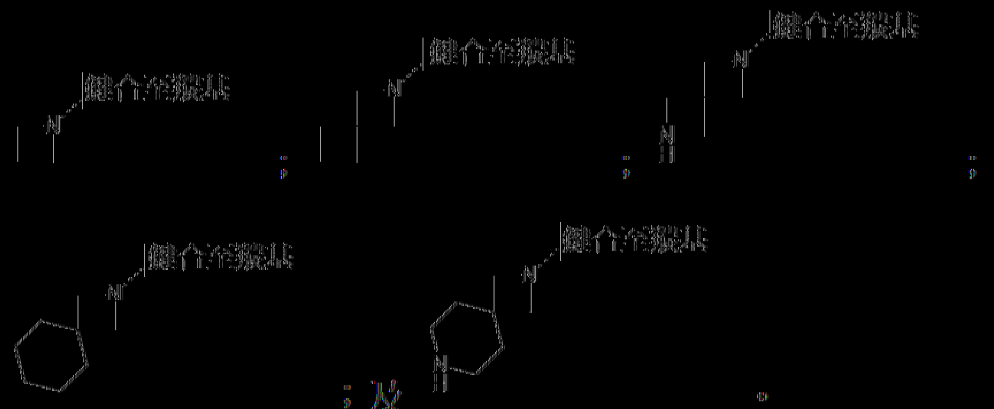
R^{13b} 為氫。

[0127] 在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自：

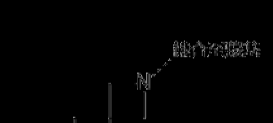
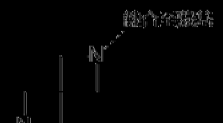


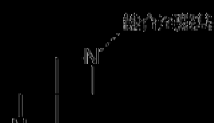
；及

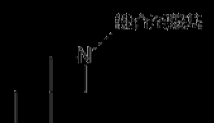
[0128] 在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自：



；及 。

〔0129〕在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A為  或  。

〔0130〕在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A為  。

〔0131〕在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A為  。

〔0132〕在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中B係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基及5員至14員雜芳基。

〔0133〕在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中B為5員至14員雜芳基。

〔0134〕在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中B為5員至10員雜芳基。

【0135】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 5 員至 6 員雜芳基。

【0136】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊烷、吡啶基、噁唑基、嘧啶、吡啉、嗒啉、1,2,4-噻二唑、吡唑基、咪唑基及 1H-1,2,4-三唑。

【0137】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為苯基。

【0138】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為雙環[1.1.1]戊烷。

【0139】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為吡啶基。

【0140】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為噁唑基。

【0141】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為嘧啶。

【0142】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為吡啉。

【0143】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為嗒啉。

【0144】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1,2,4-噻二唑。

【0145】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為吡唑基。

【0146】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為咪唑基。

【0147】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 1H-1,2,4-三唑。

【0148】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 C 係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基。

【0149】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 C 係選自環丙基、吡唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【0150】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 C 為環丙基。

【0151】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 C 為吡唑基。

【0152】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 C 為 1,3,4-噁二唑。

【0153】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1　係選自共價鍵、–CHR^8–、–CH_2O– 及 –SO_2–；且

R^8　為氫。

【0154】在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為共價鍵。

【0155】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $–CH_2–$。

【0156】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $–CH_2O–$。

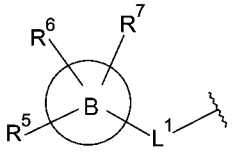
【0157】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $–SO_2–$。

【0158】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　為 5 員至 6 員雜芳基；且

L^1　為 $–CH_2–$。

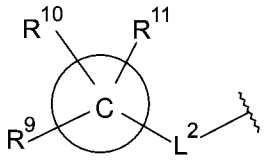
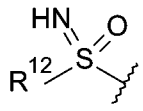
【0159】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^2 係選自共價鍵及 $–CH_2NH–$。

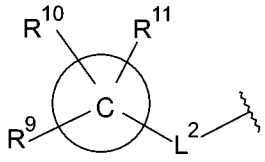
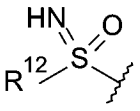
【0160】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為基團 

。

【0161】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

【0162】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係選自鹵素、鹵基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧

基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、基團  及基團 。

【0163】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係選自氟、氯、CF_3、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2、基團  及基團 。

【0164】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0165】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為 CF_3。

【0166】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　為 5 員至 6 員雜芳基；

L^1　為 $–CH_2–$；並且

R^5　為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0167】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係選自氫、鹵素及氰基。

【0168】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係選自氫、氟及氰基。

【0169】在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為氫。

【0170】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　為 5 員至 6 員雜芳基；

L^1　為 $–CH_2–$；

R^5　為鹵基-C_1-C_6-烷基；且

R^6　為氫。

【0171】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為氫。

【0172】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　為 5 員至 6 員雜芳基；

L^1　為 $–CH_2–$；

R^5　為鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^6　為氫；且

R^7　為氫

【0173】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^8 為氫。

【0174】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^9 係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0175】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^9 係選自甲基、2,2-二甲基丙基及 CF_3。

【0176】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{10} 係選自氫及鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0177】在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{10} 係選自氫及 CF_3。

【0178】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{11} 為氫。

【0179】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

C　係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^2　係選自共價鍵及 –CH_2NH–；

R^9　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10}　係選自氫及鹵基-C_1-C_6-烷基；且

R^{11}　為氫。

【0180】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

C　係選自環丙基、吡唑基及 1,3,4-噁二唑；

L^2　係選自共價鍵及 –CH_2NH–；

R^9　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10}　係選自氫及鹵基-C_1-C_6-烷基；且

R^{11}　為氫。

【0181】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{12} 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【0182】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{12} 為 CF_3。

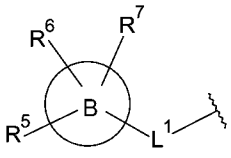
【0183】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

C　係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

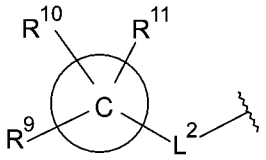
L^1　係選自共價鍵、–CHR^8–、–CH_2O– 及 –SO_2–；

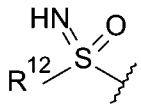
L^2　係選自共價鍵及 –CH_2NH–；

R^1　為基團 

；

R^2　為氫；

R^5　係選自鹵素、鹵基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、基團 

及基團 

；

R^6　係選自氫、鹵素及氰基；

R^7　為氫；

R^8　為氫；

R^9　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10}　係選自氫及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

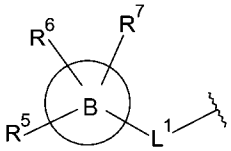
【0184】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊烷、吡啶基、噁唑基、嘧啶、吡啡、嗒啡、1,2,4-噻二唑、吡唑基、咪唑基及 1H-1,2,4-三唑；

C 係選自環丙基、吡唑基及 1,3,4-噁二唑；

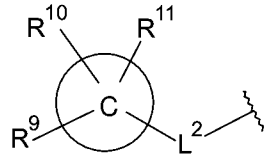
L^1 係選自共價鍵、–CR^8R^9–、–CH_2O– 及 –SO_2–；

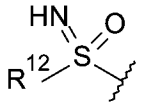
L^2 係選自共價鍵及 –CH_2NH–；

R^1 為基團 

；

R^2 為氫；

R^5 係選自氯、氟、CF_3、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、基團 

及基團 

；

R^6 係選自氫、氟及氰基；

R^7 為氫；

R^8 為氫；

R^9 係選自甲基、2,2-二甲基丙基及 CF_3；

R^{10} 係選自氫及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【0185】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氫。

【0186】在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4 為基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且

R^{4c} 為氫或羥基。

【0187】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4 為基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基；且

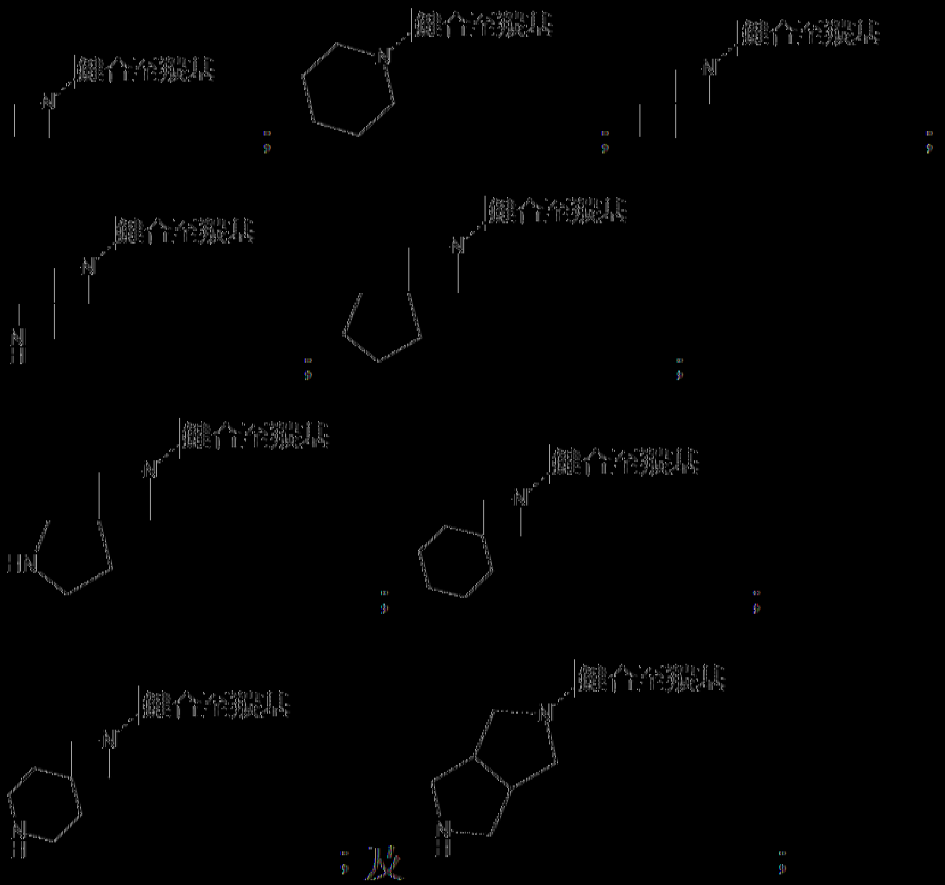
R^{4c} 為氫或羥基。

【0188】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 C_3-C_{10}-環烷基。

【0189】在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為環丙基。

【0190】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：



；及

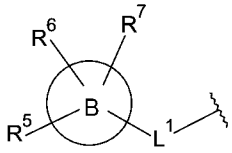
；

B　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C　係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、CHR^8、CH_2O、OCH_2、CH_2NR^{13a}、$NR^{13b}CH_2$、CH_2CH_2、CH_2NHCH_2、CH_2NHCO、O、NH、SO_2NH、$NHSO_2$、SO_2NHCH_2、CH_2NHSO_2、SO_2、NHC(O) 及 C(O)NH；

L^2　係選自共價鍵、CH_2、NH、N(C_1-C_6 烷基)、O、CH_2NH、$NHCH_2$、CH_2O 及 SO_2；

R^1 係選自基團 

、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-SO_2–及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

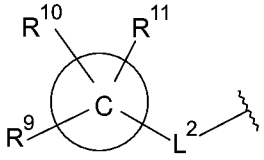
R^2 係選自氫及羥基；

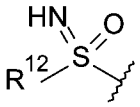
R^3 為氫；

R^4 為基團 –C($R^{4a}R^{4b}R^{4c}$)；

R^{4a} 為鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 為羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 為氫或羥基；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團 

及基團 

；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫、C_1-C_6-烷基；

R^8 係選自氫及胺甲醯基；

R^9 係選自氫、鹵素、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基

SO_2 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10} 環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6 烷基及鹵基 C_1-C_6 烷基之取代基取代；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6 烷基、鹵基 C_1-C_6 烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

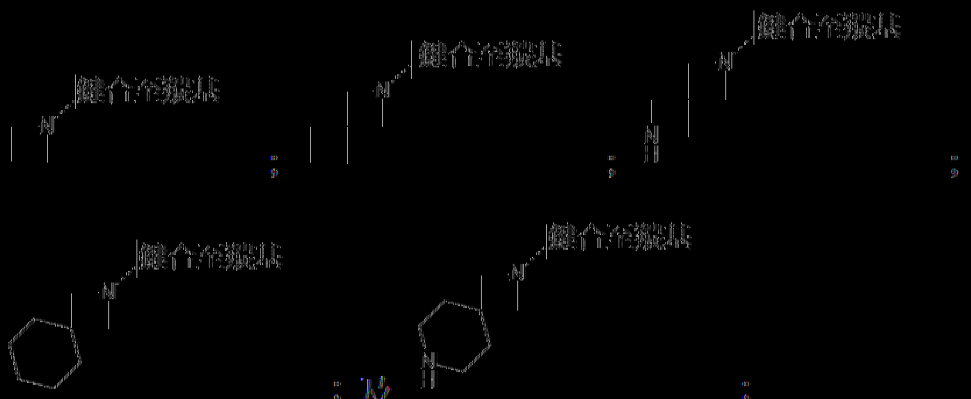
R^{12} 係選自 C_1-C_6 烷基及鹵基 C_1-C_6 烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_3-C_{10} 環烷基、C_3-C_{10} 環烷基 C_1-C_6 烷基；且

R^{13b} 為氫。

[0191] 在一較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：

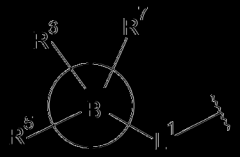


B 係選自 C_6-C_{14} 芳基、C_3-C_{10} 環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

C 係選自 C_3-C_{10} 環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、CHR^8、CH_2O 及 SO_2；

L^2 係選自共價鍵及 CH_2NH；

R^1 為其中  ；

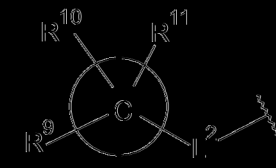
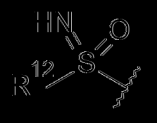
R^2 為氫；

R^3 為氫；

R^4 為其中 $C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 環烷基；

R^{4c} 為氫或烷基；

R^5 係選自鹵素、鹵基 C_1-C_6 烷基、鹵基 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基-SO_2-、鹵基 C_1-C_6 烷基-SO_2-、其中  及其中 ；

R^6 係選自氫、鹵素及氰基；

R^7 為氫；

R^8 為氫；

R^9 係選自 C_1-C_6 烷基及鹵基 C_1-C_6 烷基；

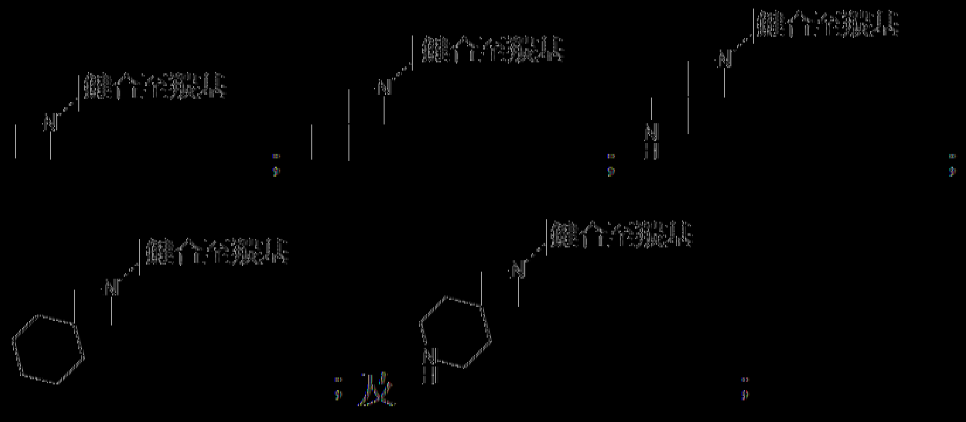
R^{10} 係選自氫及鹵基 C_1-C_6 烷基；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為鹵基 C_1-C_6 烷基。

[0192] 在一特定實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：

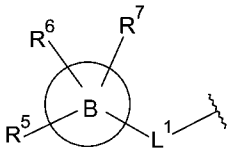


B　係選自苯基、雙環[1.1.1]戊烷、吡啶基、噁唑基、嘧啶、吡啡、嗒啡、1,2,4-噻二唑、吡唑基、咪唑基及 1H-1,2,4-三唑；

C　係選自環丙基、吡唑基及 1,3,4-噁二唑；

L^1　係選自共價鍵、$–CR^8R^9–$、$–CH_2O–$ 及 $–SO_2–$；

L^2　係選自共價鍵及 $–CH_2NH–$；

R^1　為基團 ；

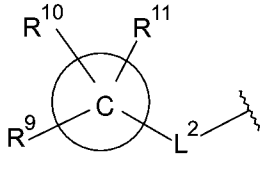
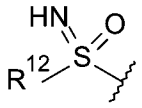
R^2　為氫；

R^3　為氫；

R^4　為基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基；

R^{4c}　為氫或羥基；

R^5　係選自氯、氟、CF_3、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、基團  及基團 ；

R^6　係選自氫、氟及氰基；

R^7　為氫；

R^8　為氫；

R^9　係選自甲基、2,2-二甲基丙基及 CF_3；

R^{10}　係選自氫及 CF_3；

R^{11}　為氫；且

R^{12}　為 CF_3。

【0193】在一個實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物係選自：

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咁-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咁-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-甲基-4-側氧-1,4λ⁵-氮雜磷雜環己烷-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻啡烷-4-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(1,1-二側氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(2,2,2-三氟乙基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]氧-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(3,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[2-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2-甲氧基苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(外消旋)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(S)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(R)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(R)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(S)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

5-[[外消旋-(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯磺醯胺；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸甲酯；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-N-甲基-苯甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡吡-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[環丙基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[環丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-4,4-二氟-環己烷磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,2-二甲基丙基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-(1-甲基環丙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[(4-氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

1-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻啉烷-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒啡-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-4-氟-苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

4-氯-N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡咁-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3R)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(4R) 或 (4S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮；

(4S) 或 (4R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮；

[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(5-螺[3.3]庚-2-基吡啉-2-基)四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[4-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；4-甲基苯磺酸；

[3-(4-環丁基-3-甲基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二甲基丙基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(二氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮 ；

反式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

順式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-羥基-3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

2-環丙基-6-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(4-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-(4-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-環丙基-2-[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈；

2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸甲酯；

[3-[3-環丙基-4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(3-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-(4-氯-3-環丙基-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[(6-氯-5-環丙基-3-吡啶基)氧]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(3-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(2-氯-4-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸甲酯；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(2,5-二氯苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(5-氯-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-氟-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(3-甲基-1,1-二側氧-硫雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-4,4-二氟-環已烷磺醯胺；

2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[(4-氯苯基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

[(3aR,6aS)-2-苄基-1,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(1,1-二側氧硫雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[1-(2-三級丁基四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[4-(苯磺醯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯；

[3-(4-環己基磺醯基苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)嗒哄-3-基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(二甲基磷醯基甲基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-異丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-N-乙基-苯甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲酸；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

(2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

(2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

[3-(6-三級丁基-3-吡啶基)四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

雙[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-亞基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2-三級丁基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[[1-(三氟甲基)；環丙基]胺基]甲基]吡咯-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(5-乙氧基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]磺亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-二甲基磷醯基-2-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氟-苄腈；

3-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]；

戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡咔-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基-碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(8S)-8-甲基-8-側氧-8λ⁶-噻-9-氮雜三環[8.4.0.02,7]十四-1(10),2(7),3,5,8,11,13-庚烯-12-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

2-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(8R)-8-甲基-8-側氧-8λ⁶-噻-9-氮雜三環[8.4.0.02,7]十四-1(10),2(7),3,5,8,11,13-庚烯-12-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-酮基-菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(甲基磺亞胺基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基噁唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈；

[6-[(5-三級丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-環丙基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(環丙基碸亞胺基)苄基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲磺醯基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)；

環丙基]甲基胺基]吡咔-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-氟-2-[3-[1-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]苄腈；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-酮基-菸鹼甲腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[1-(2-羥基乙基)-5-(三氟甲基)吲唑-3-基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)；

苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]；

戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]；

甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]；

戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-甲基-咪唑-4-甲腈；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1-甲基吡唑-4-基)氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-乙基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-乙氧基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]磺亞胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[2-氟-4-(三氟甲基-磺亞胺基)苄基]氧四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)-環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-甲基-吡唑-3-磺醯胺；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[(4-三級丁基異噁唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(甲基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-環丁基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲磺亞胺基)苄基]氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-羥基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(二氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6R)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-二甲基磷醯基-5-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-異噁唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-羥基-環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-胺基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環-[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲氧基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基磺亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(甲基磺亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(環丙基磺亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-氟-4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈；

[6-[3-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-氟-3-吡啶基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；

5-氯-2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-N-乙基-苯甲醯胺；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)；

環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-氟-4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)-苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,5-二甲基噻唑-4-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-新戊基三唑-4-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-N-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氮雜三環[7.1.1.03,7]十一-4,6-二烯-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-環丙基咪唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[5-環丙基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[4-(1-羥基乙基)-5-甲基-噻唑-2-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基] N-哌啉基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[氟-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

3-[[2-[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2-羥基乙基)-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啉基]-(4-乙基苯基)甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啉基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啉基]-[4-(甲基胺基)苯基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啉基]-(4-甲基-2-噻吩基)甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[3-環丙基-5-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基] N-哌啉基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基] N-哌啡基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基] N-哌啡基]甲酮；

[4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基] N-哌啡基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-3-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苯甲醯胺；

[6-[(3-三級丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基噻唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼醯胺；

[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧甲基] N-哌啶基]甲酮；

4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]氧 N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氧 N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-氧 N-哌啶基]甲酮；

5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(2-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

4-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-1H-三唑-5-甲腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-N-哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-N-哌啶基]甲酮；

[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-二甲基磷醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[3-[3-[(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-三氟甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(二氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咯-2-酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-異丙氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1S)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1R)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-三氟甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啡基]-(3-氟苯基)甲酮；

4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苯甲醯胺；

[3-[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；以及

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0194】在一個較佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物係選自：

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒啉-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-胺基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基碸亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[氟-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-三氟甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咯-2-酮；以及

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0195】 在一個特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物係選自：

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咯-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；以及

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0196】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-

氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0197】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0198】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0199】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0200】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0201】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮。

【0202】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0203】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0204】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0205】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0206】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0207】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-

氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0208】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0209】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0210】在一特佳實施例中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物為 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【0211】在一個特定實施例中，本發明提供根據如本文所述之式 (I) 的化合物的醫藥上可接受之鹽。在一進一步特定實施例中，本發明提供如本文所述的根據式 (I) 之化合物作為游離鹼。

【0212】在一些實施例中，式 (I) 化合物由其中一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換的同位素標記。此等經同位素標記（即放射性標記）之式 (I) 化合物被視為在本揭露之範圍內。可併入至式 (I) 化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、及碘之同位素，諸如但不限於分別為 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、

^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、及 ^{125}I。某些經同位素標記之式 (I) 化合物（例如併有放射性同位素者）適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚（即 ^{3}H）及碳-14（即 ^{14}C）由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。例如，式 (I) 化合物可富集 1、2、5、10、25、50、75、90、95 或 99 百分比之給定同位素。

【0213】 用諸如氘（即 ^{2}H）之較重同位素取代可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如延長之*活體內*半衰期或降低之劑量需求。

【0214】 用正電子發射同位素（諸如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 及 ^{13}N）取代可適用於正電子發射斷層攝影術 (PET) 研究，以用於檢查受質受體佔有率。經同位素標記之式 (I) 化合物通常可藉由該發明所屬技術領域具有通常知識者已知之習知技術或藉由類似於如下文所闡述之實例中所描述之方法的方法，使用適當之經同位素標記之試劑替代先前所採用的未經標記之試劑來製備。

【0215】 製造方法

【0216】 本發明的式 (I) 化合物的製備可依序或收斂式合成途徑進行。以下通用方案中展示本發明之合成。進行所得產物之反應及純化所需之技能為熟習此項技術者所知。除非有相反指示，否則用於以下方法之描述的取代基及指數具有本文中所給出之意義。

【0217】 若起始物質、中間體或式 (I) 化合物中之一者含有在一或多個反應步驟之反應條件下不穩定或具反應性之一或多個官能基，則可在施加此項技術中熟知之方法的關鍵步驟之前引入適當之保護基（如 T.W.Greene 及 P.G.M.Wutts 之「Protective Groups in Organic Chemistry」第 5 版, 2014, John

Wiley & Sons, N.Y. 中所描述）。可使用文獻中所描述之標準方法在合成後期移除此等保護基。

【0218】 若起始物質或中間體含有立構中心，則式 (I) 化合物可以非鏡像異構物或鏡像異構物之混合物之形式獲得，其可藉由此項技術中熟知之方法，例如手性 HPLC、手性 SFC 或手性結晶來分離。外消旋化合物可例如經由非鏡像異構物鹽藉由用光學純酸結晶或藉由鏡像異構體分離，藉由特定層析方法，使用手性吸附劑或手性沖提液而分離成其鏡像異構體。同樣，有可能分離含有立構中心之起始物質及中間體，以獲得非鏡像異構性/鏡像異構性富集起始物質及中間體。在式 (I) 化合物之合成中使用此等非鏡像異構性/鏡像異構物富集起始物質及中間體將通常產生相應的式 (I) 之非鏡像異構物/鏡像異構物富集化合物。

【0219】 本領域技術人員將認識到，在合成式 (I) 化合物中-如果不希望如此-將採用「正交保護基策略 (orthogonal protection group strategy)」，其允許一次裂解幾個保護基而不影響分子中的其他保護基。正交保護原理係該技術中習知者且亦揭示於文獻（例如，Barany and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363；H. Waldmann 等人，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056）中。

【0220】 熟習此項技術者將認識到，反應順序可視中間體之反應性及性質而變化。

【0221】 更詳細地，式 (I) 化合物可藉由下文所給出之方法、藉由實例中所給出之方法或藉由類似方法來製造。個別反應步驟之適當的反應條件為本發明所屬技術領域中熟習此項技術者已知。此外，對於文獻中所描述之影響所描

述反應的反應條件，參見例如：*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)*。發現在存在或不存在溶劑之情況下適宜進行反應。對於待採用之溶劑的性質無特定限制，惟該溶劑對所涉及之反應或試劑無不良影響且其至少在一定程度上可溶解試劑。所描述之反應可在廣泛範圍之溫度內進行且精確的反應溫度對於本發明並非關鍵。便利的是在 -78°C 至回流之間的溫度範圍內進行所描述之反應。反應所需之時間亦可取決於許多因素（尤其反應溫度及試劑之性質）而有很大變化。然而，0.5 小時至若干天之時間段通常將足以得到所描述之中間體及化合物。反應順序不限於方案中所呈現之順序，然而，視起始物質及其相應反應性而定，反應步驟之順序可自由改變。

【0222】 若起始物質或中間體非商業上可獲得或其合成未描述於文獻中，則其可以類似於用於相近類似物之現有程序之方式或如實驗部分中所概述來製備。

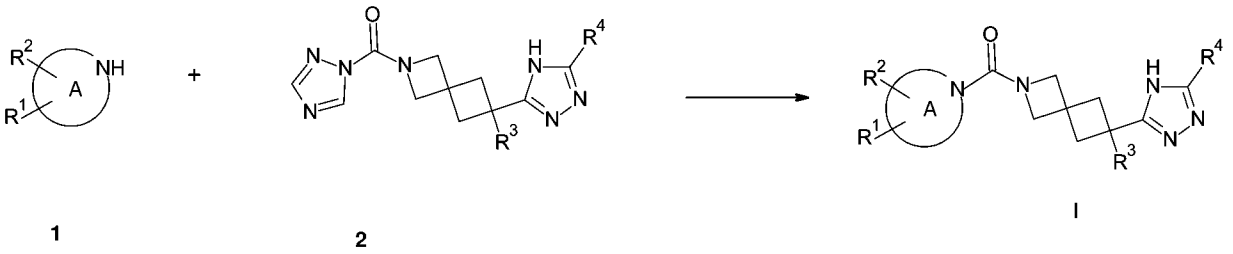
【0223】 本文中使用以下縮寫：

AcOH = 乙酸，ACN = 乙腈，Bn = 苄基，BINAP = (2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)，Boc = 三級丁氧基羰基，CAS RN = 化學文摘註冊號，Cbz = 苄基氧羰基，CDI = N,N'-羰基二咪唑，Cs_2CO_3 = 碳酸銫，CO = 一氧化碳，CuCl = 氯化銅(I)，CuCN = 氰化銅(I)，CuI = 碘化銅(I)，DABCO = 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷;三伸乙基二胺，DAST = 三氟化(二乙基胺基)硫，DBU = 1,8-二氮雙環[5,4,0]十一-7-烯，DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯，DIAD = 偶氮二甲酸二異丙酯，DIBAL-H = 氫化二異丁基鋁，DMAP = 4-二甲基胺基吡啶，DME = 二甲氧基乙烷，

DMEDA = N,N'-二甲基伸乙基二胺，DMF = N,N-二甲基甲醯胺，DIPEA = N,N-二異丙基乙胺，dppf = 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵，EDC.HCl = N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽，EI = 電子撞擊，ESI = 電灑游離，EtOAc = 乙酸乙酯，EtOH = 乙醇，h = 小時，FA = 甲酸，H_2O = 水，H_2SO_4 = 硫酸，HATU = 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶陽離子-3-氧化物六氟磷酸鹽，HBTU = O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲陽離子-六氟-磷酸鹽，HCl = 氯化氫，HOBt = 1-羥基-1H-苯并三唑；HPLC = 高效液相層析，iPrMgCl = 氯化異丙基鎂，I2 = 碘，IPA = 2-丙醇，ISP = 離子噴灑陽性 (模式)，ISN = 離子噴灑陰性 (模式)，K_2CO_3 = 碳酸鉀，$KHCO_3$ = 碳酸氫鉀，KI = 碘化鉀，KOH = 氫氧化鉀，K_3PO_4 = 磷酸三鉀，$LiAlH_4$ 或 LAH = 鋁氫化鋰，LiHMDS = 雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰，LiOH = 氫氧化鋰，mCPBA = 間氯過氧苯甲酸，$MgSO_4$ = 硫酸鎂，min = 分鐘，mL = 毫升，MPLC = 中壓液相層析，MS = 質譜，MTBE = 甲基三級丁基醚，nBuLi = 正丁基鋰，$NaBH_3CN$ = 氰基硼氫化鈉，NaH = 氫化鈉，NBS = N-溴琥珀醯亞胺，$NaHCO_3$ = 碳酸氫鈉，$NaNO_2$ = 亞硝酸鈉，$NaBH(OAc)_3$ = 三乙醯氧基硼氫化鈉，NaOH = 氫氧化鈉，Na_2CO_3 = 碳酸鈉，Na_2SO_4 = 硫酸鈉，$Na_2S_2O_3$ = 硫代硫酸鈉，NEt_3 = 三乙胺 (TEA)，NH_4Cl = 氯化銨，NMP = N-甲基-2-吡咯啶酮，OAc = 乙醯氧基，T3P = 丙基膦酸酐，PE = 石油醚，PG = 保護基，Pd-C = 鈀/活性碳，$PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2$ = 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯二氯甲烷錯合物，$Pd_2(dba)_3$ = 參(二亞苄丙酮)二鈀(0)，$Pd(OAc)_2$ = 乙酸鈀(II)，$Pd(OH)_2$ = 氫氧化鈀，$Pd(PPh_3)_4$ = 肆(三苯基膦)鈀(0)，PE = 石油醚，PMP = 1,2,2,6,6-五甲基哌啶，PTSA = 對甲苯磺酸，R = 任何基團，RP = 反相，RT = 室溫，SFC = 超臨界流體層析，S-PHOS = 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基，TBAI = 碘化四丁基銨，TEA = 三乙基胺，TFA = 三氟乙酸，THF = 四氫呋喃，TMEDA = N,N,N',N'-四甲基乙二胺，TS-TPP = 三

苯基膦-聚合物結合，XPhos = 2-二環已基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯；$ZnCl_2$ = 氯化鋅，Hal = 鹵素，prep-TLC = 製備型薄層層析。

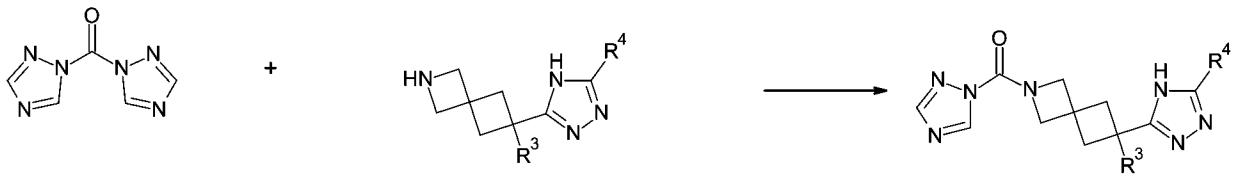
【0224】 本發明之式 I 化合物可以藉由在鹼諸如 DIPEA 存在下在溶劑諸如 DMF 或 CH_3CN 中加熱使式 **2** 之活化中間體與親核性螺環狀胺 **1** 反應來製備。（方案 1）



1 2 I

【0225】 ***方案 1***

【0226】 活化中間體 **2** 可在反應混合物中瞬時產生，或者藉由在鹼諸如 DIPEA 存在下在溶劑諸如 CH_2Cl_2 中使胺 **3** 與偶合劑諸如二(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酮反應來產生（方案 2）。

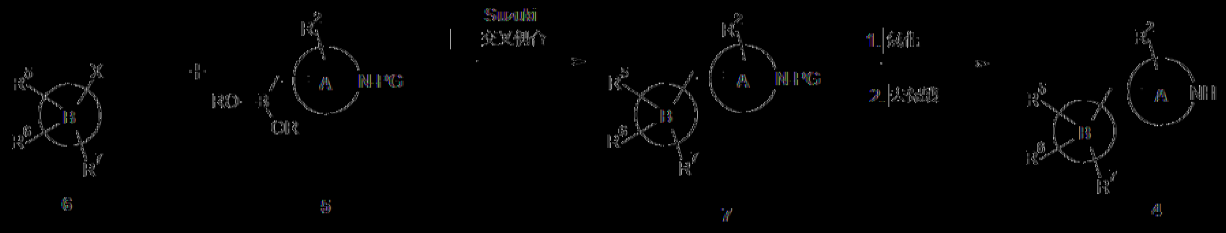


3 2

【0227】 ***方案 2***

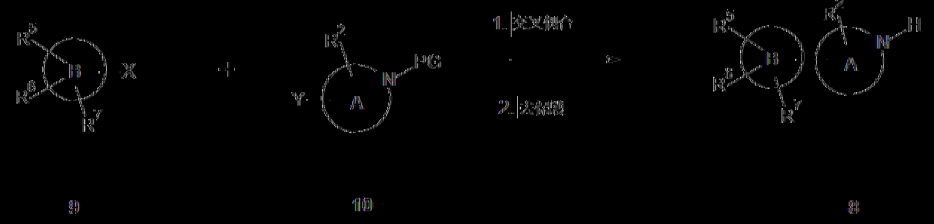
【0228】 式 **4** 建構單元 (其中 $L_1 = CH_2$) 可藉由 Suzuki 反應 (例如 ($Pd(dppf)Cl_2$、K_2CO_3、二噁烷/H_2O) (X = Br、I)，之後進行氫化 (例如 Pd/C、H_2) 來產生。所需的硼酸鹽中間體 **5** 可以藉由使酮與 4,4,5,5-四甲基-2-[(四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)甲基]-1,3,2-二氧硼雜環戊烷反應 (LiTMP，THF，-78°C) 來產生。（方案 3）。在 B = N 連接之雜芳基的情況下，可以使用 Chan-Lam 型偶合代替 Suzuki 反應 (例如在氧氣環境下使用 $Cu(OAc)_2$)，然後進行氫

化/去保護。類似之順序亦可用於產生其中例如 L_1 = CH(Me) 的連結單元，從適當官能化的有機硼酸酯 5 起始，其中在帶有有機硼酸酯的烯烴碳上有額外的 Me 基團。



[0229] *方案 3*

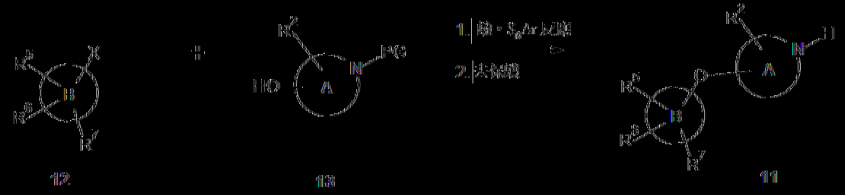
[0230] 式 8 連結單元（其中 L_1 = 鍵）且 B = C 連接的(雜)芳基）可藉由使經適當保護之有機硼酸衍生物 9 (X = $B(OR)_2$) 與碘化物或溴化物 (Y = I 或 Br) 10 在鎳或鈀催化下進行偶合來產生。替代性地，溴化物 9 (X = Br) 可以與 10 (Y = I 或 Br) 在光化學反應中使用 Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbbpy)PF$_6$、$NiCl_2$.DME、dtbbpy 及 $(TMS)_3SiH$ 直接偶合。(方案 4) 替代性地，該交叉偶合可在 Negishi 條件下用從 10 (Y = I) 及(雜)芳基鹵化物 (X = I、Br) 原位產生的鋅酸鹽進行；或替代性地，10 之對甲苯磺酸鹽與其衍生物與有機硼酸 9 (Y = $B(OH)_2$) 反應。替代性地，可以使用標準雜環狀環合成來裝載 C 連接的雜芳基環 B，通常從(螺)環狀胺 A 的酸或氨基衍生物起始。



[0231] *方案 4*

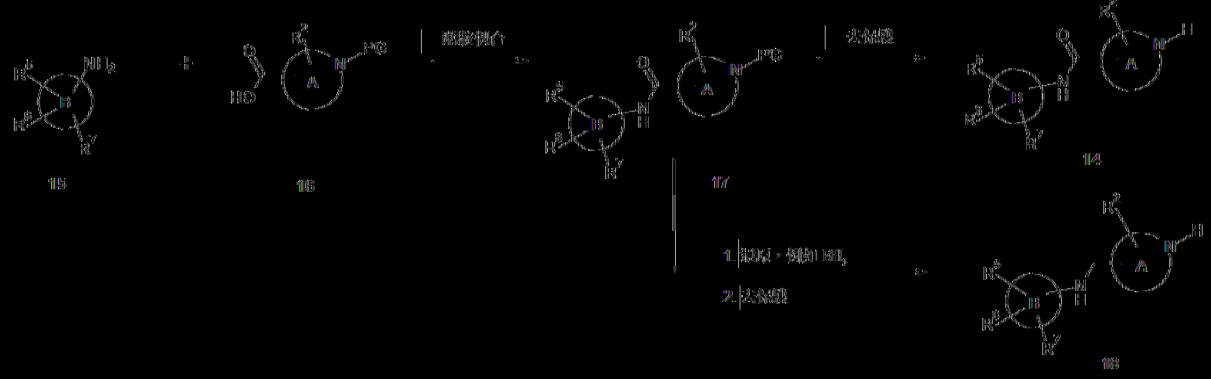
[0232] 替代性地，式 11 連結單元（其中 L_1 = 氧且 B 為(雜)芳基（其中 X 位於適用於 S_NAr 置換的位置））可藉由使 12 (X 為離去基團如 Cl、Br，通常與

用於 S_NAr 反應之芳族 N 相鄰) 與經適當保護之醇建構單元 13 在鹼諸如 NaO*t*Bu 存在下反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 5）。類似的方案可用於經由使用鹼諸如 NaH 對離去基 X (通常為 OMs、Br 或 I) 進行 S_N2 置換來裝載小的脂肪族單元或脂肪族 (雜)環 (諸如環內基) 作為 B 環。替代性地，式 11 建構單元 (其中 L_1 = 氧且 B 為(雜)芳基) 可藉由鈀催化的醇 13 與(雜)芳基鹵化物 12 (X = 通常 Br、I) 之交叉偶合，之後進行去保護來產生。



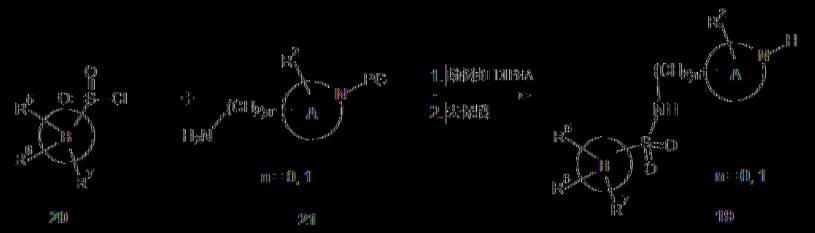
[0233] *方案 5*

[0234] 替代性地，式 14 建構單元 (其中 L_1 = NHC(O)) 可藉由使用標準醯胺偶合技術 (例如 HATU、Et_3N) 使經適當保護的羧酸 15 (或替代性地，醯氯) 與胺 16 反應以產生醯胺 17 ，之後進行去保護來製備。醯胺 17 亦可以在去保護之前被還原（例如使用硼烷-甲基硫醚錯合物）以產生式 18 之胺建構單元。（方案 6）。當 L_1 = CH_2NHCH_2 或 $CH_2NHC(O)$ 時，此等兩種順序亦適於從帶有 CH_2NH_2 基團的胺建構單元 15 代替胺來裝載 B 環。



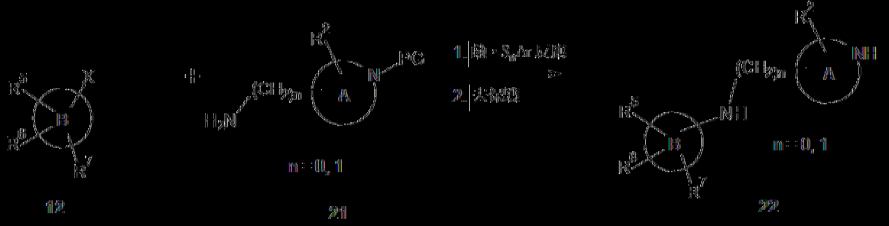
[0235] *方案 6*

[0236] 替代性地，式 19 連結單元 (其中 L_1 = SO_2NH) 可藉由使磺醯氯 20 與經適當保護之胺連結單元 21 在鹼諸如 DIPEA 存在下反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH 或 TFA) 來製備。（方案 7）



[0237] *方案 7*

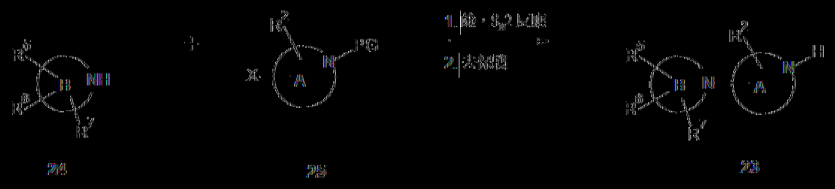
[0238] 替代性地，式 22 連結單元 (其中 L_1 = NH 或 CH_2NH，且 B 為(雜)芳基 (其中 X 位於適用於 S_NAr 置換的位置)) 可藉由使 12 (X 為離去基諸如 Cl、Br，經常與用於 S_NAr 反應之芳族 N 相鄰) 與經適當保護之胺連結單元 21 在鹼諸如 DIPEA 存在下反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 8）



[0239] *方案 8*

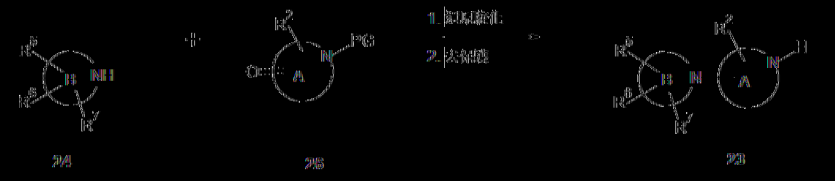
[0240] 替代性地，式 22 連結單元 (其中 L_1 = 鍵，且 B 為 N 連接的雜環) 可藉由使親核性雜環 B (24) 與經適當保護之連結單元 25 (X = 離去基，諸如 OMs、I、Br) 在鹼諸如 Cs_2CO_3 存在下反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 9）通常使用甲磺酸酯連結

單元 25 (X = OMs)，它可以方便地由對應類似物藉由在溫和鹼諸如 Et_3N 存在下與 MsCl 反應來產生。



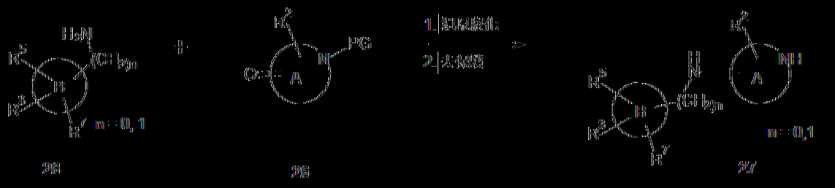
[0241] *方案9*

[0242] 替代性地，式 22 建構單元 (其中 L_1 = 鍵且 B 為 N 連接的雜環) 可藉由使雜環 B (24) 與經適當保護之酮建構單元 26 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 10）



[0243] *方案10*

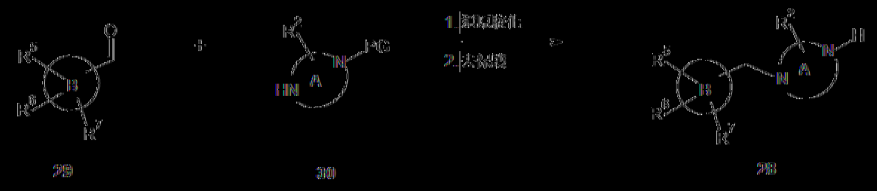
[0244] 替代性地，式 27 建構單元 (其中 L_1 = CH_2N) 可藉由使胺 28 與經適當保護之酮建構單元 26 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 11）



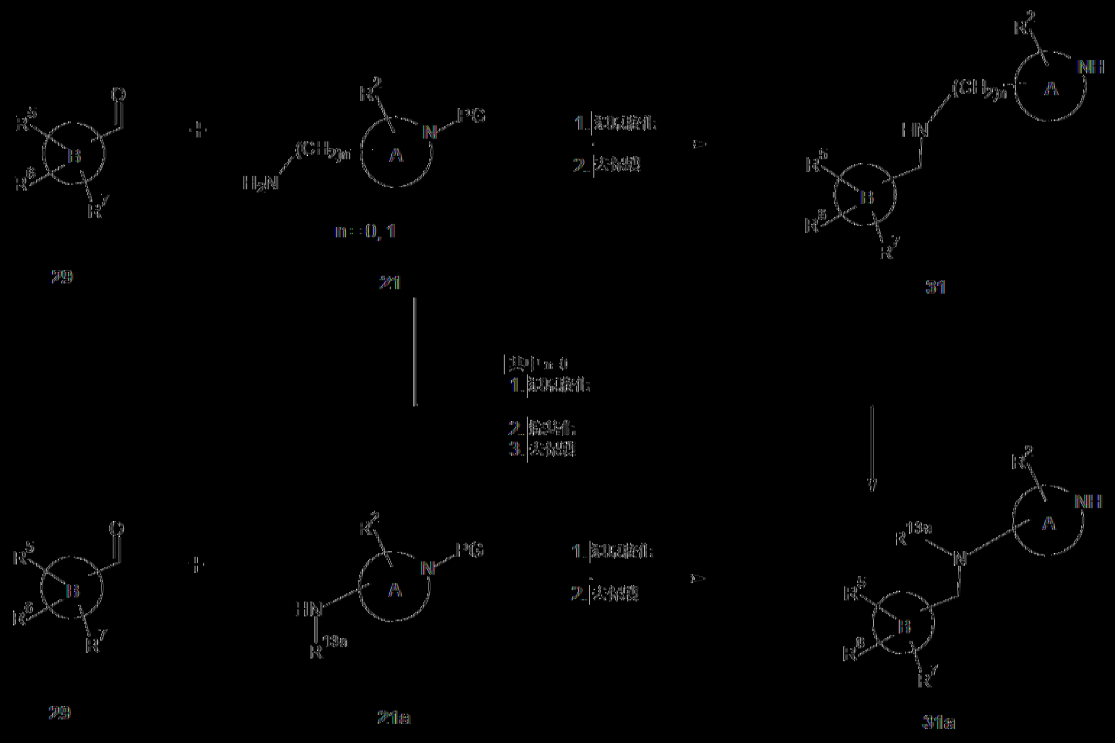
[0245] *方案11*

[0246] 替代性地，式 28 建構單元 (其中 L_1 = CH_2 且 A 為 N 連接者) 可藉由使醛 29 與經適當保護之雜環 A (30) 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或

氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。(方案 12) 亦可進行相同順序以從醛 29 及胺 21 產生式 31 (其中 L_1 = CH_2NH 或 CH_2NHCH_2)。(方案 12) 替代性地，連結單元 31a (其中 L_1 = CH_2NR^{13a}) 可經由使醛 29 與經適當保護之烷基胺連結單元 21a 進行還原胺化來產生。替代性地，連結單元 31a (其中 L_1 = CH_2NR^{13a}) 可經由使醛 29 與經適當保護之胺連結單元 21a 進行還原胺化，之後進行胺基之烷基化 (例如使用 Cs_2CO_3，及適當之烷基鹵化物 R^{13a}-X，其中 X = Br 或 I，在溶劑諸如 DMF 中) 及去保護來產生。（方案 13）。

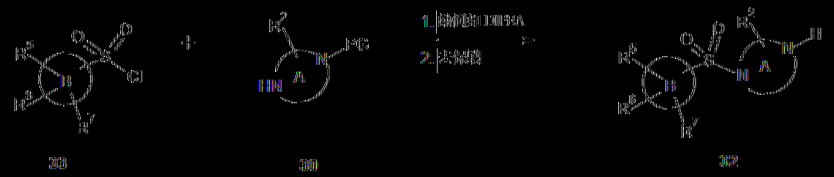


[0247] *方案 12*



[0248] *方案 13*

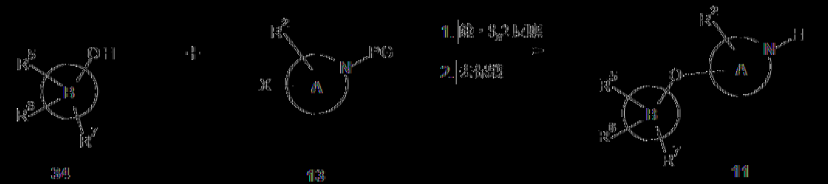
[0249] 替代性地，式 32 連結單元 (其中 L_1 = SO_2 且 A 為 N 連接者) 可以從磺醯氯 33 及經適當保護之雜環 A (30) 在鹼諸如 DIPEA 存在下，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。(方案 14) 該順序反應亦適用於 A 為 N 連接者且 R_1 為 C_1-C_6 烷基 SO_2 的情況。



33 30 32

[0250] *方案 14*

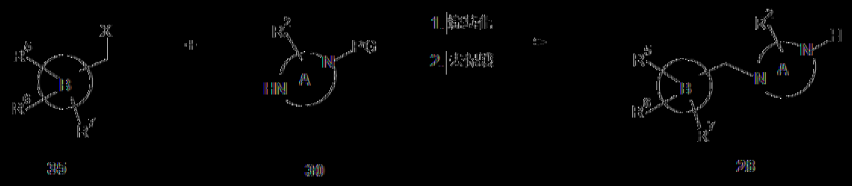
[0251] 替代性地，式 11 連結單元 (其中 L_1 = 氧且 B 為 (雜)芳基 (其中 OH 位於使得其為親核性之位置)) 可藉由使經適當保護之連結單元 13 (X 為離去基諸如 Cl、Br 或 OMs) 與醇 34 在鹼諸如 NaH 存在下反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。(方案 15) 類似的程序可用於經由藉由小的脂肪族醇對該離去基 X (通常為 OMs、Br 或 I) 進行 S_N2 置換來用額外的 CH_2 連接子裝載小的脂肪族單元以代替 B 環，或裝載脂肪族 (雜)環諸如環內基作為 B 環。



34 13 11

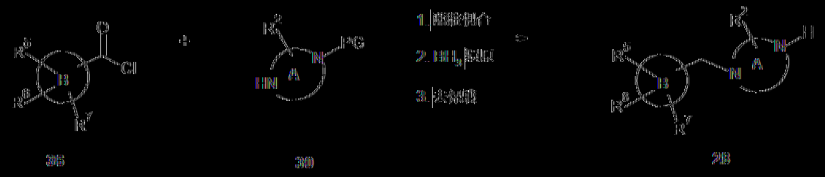
[0252] *方案 15*

[0253] 替代性地，式 28 連結單元 (其中 L_1 = CH_2 且 A 為 N 連接者) 可藉由(雜)芳基甲基鹵化物 (X = Cl、Br、I) 35 與經適當保護之雜環 A (30) 在鹼諸如 K_2CO_3 存在下在溶劑諸如 ACN 中進行還原烷化反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 16）



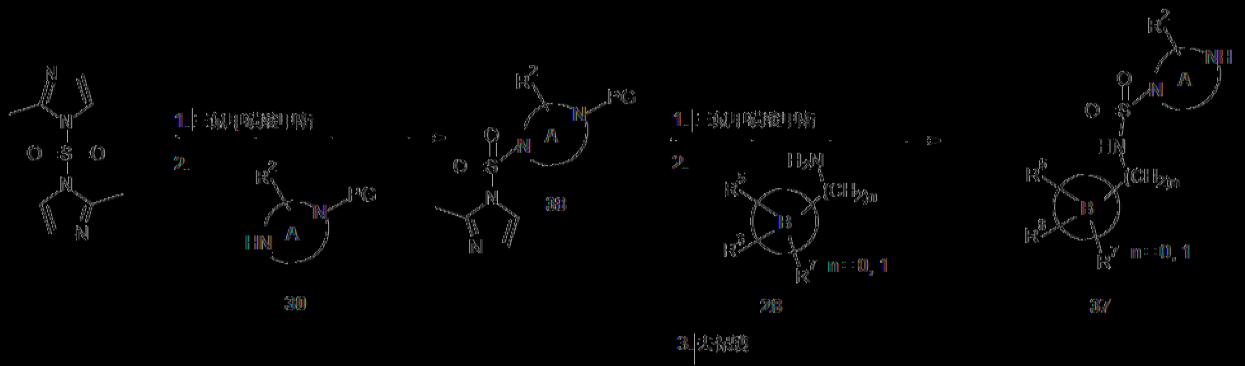
[0254] *方案16*

[0255] 替代性地，式28連結單元(其中L_1 = CH_2且A為N連接者)可藉由醛氧36與經適當保護之雜環A(30)在鹼(例如DIPEA)存在下進行還原胺化反應以形成醯胺，之後藉由將該醯胺還原(例如使用硼烷四氫呋喃錯合物)並在標準條件下進行去保護(例如，當PG = Boc時，使用TsOH)來製備。(方案17)



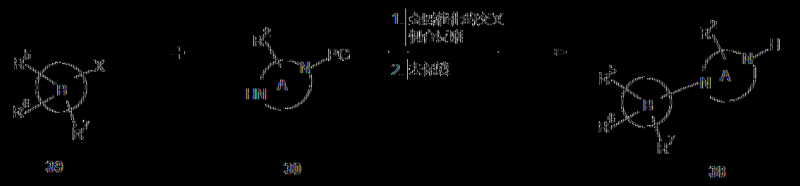
[0256] *方案17*

[0257] 替代性地，式37磺醯脲連結單元(其中L_1 = $NHSO_2$或CH_2NHSO_2)可藉由以下製備：藉由用三氟甲磺酸甲酯進行甲基化，之後與經適當保護之胺30反應來活化2-甲基-1-(2-甲基吡唑-1-基)磺醯基吡唑；藉由用三氟甲磺酸甲酯進行甲基化，之後與胺28反應來進行又一活化順序反應；以及最後在標準條件下進行去保護(例如，當PG = Boc時，使用TsOH或TFA)。(方案18)可替代地，磺醯脲連結單元37可以從硫醯氯，然後在鹼諸如Et_3N或DIPEA存在下依序添加30及28，以及最後在標準條件下去保護來產生。



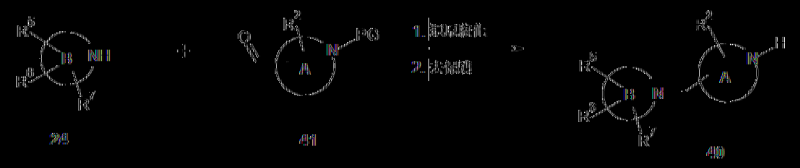
[0258] *方案18*

[0259] 替代性地，式 38 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，A 為 N 連接者且 B 為 (雜)芳基) 可使用經適當保護之雜環 A (30) 與 (雜)芳基⊠化物 (X = Br、I、Cl) 之間的金屬催化之交叉偶合反應 (例如 Buchwald 反應，Pd 催化)，然後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH 或 TFA) 來製備。(方案 19) 在某些情況下，若(雜)芳基 39 適用於 S_NAr 反應 (X = F)，則式 38 建構單元可藉由(螺)環 A 30 與 39 在鹼 (例如 K_2CO_3 或 Et_3N，DMSO，加熱) 存在下進行 S_NAr 反應來產生。



[0260] *方案19*

[0261] 替代性地，式 40 建構單元 (其中 L_1 = 鍵且 B 為 N 連接的雜環) 可藉由使經適當保護之醛 41 與雜環狀胺 24 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 20）



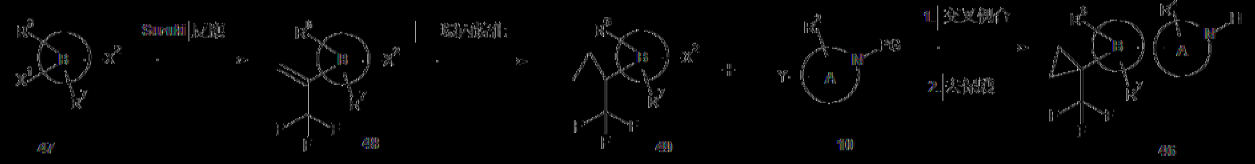
[0262] *方案 20*

[0263] 替代性地，式 42 建構單元 (其中 L_1 = C(O)NH) 可藉由使用標準醯胺偶合技術 (例如 HATU、DIPEA) 使經適當保護之胺 44 與羧酸 43 反應以產生醯胺 45，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH 或 TFA) 來製備。（方案 21）。



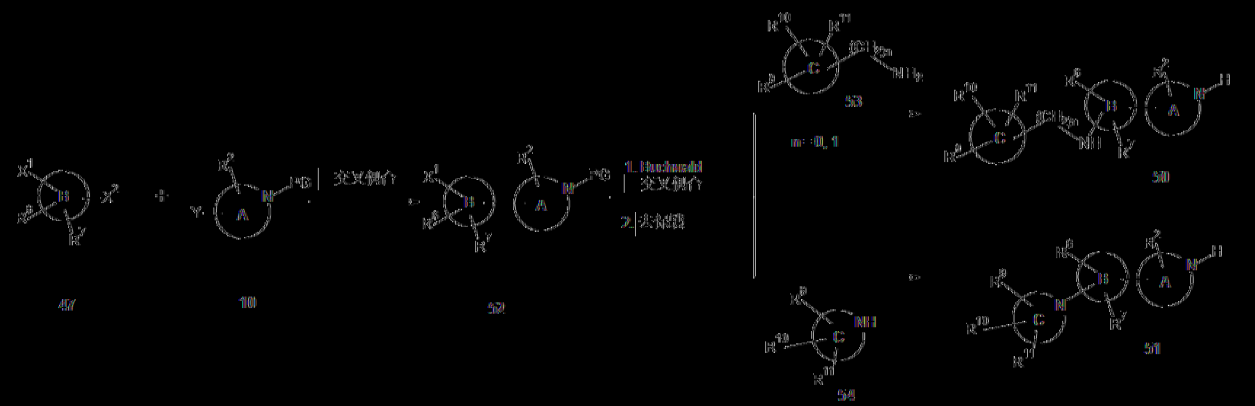
[0264] *方案 21*

[0265] 替代性地，式 46 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，B = (雜)芳基，L_2 = 鍵 且 C = 環內基) 可藉由使經適當保護之鹵化物 10 (Y = I, Br) 與環內基(雜)芳基鹵化物 49 (X = Br、Cl) 的金屬催化之交叉偶合，諸如使用 Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbbpy)PF$_6$、NiCl$_2$.DME、dtbbpy 及 (TMS)$_3$SiH 使 10 (Y = Br) 與鹵化物 49 進行光化學反應來產生。在 R_9 及 R_{11} = H 且 R_{10} = CF$_3$ 的情況下，三氟甲基環內基建構單元 49 一般不可用，且代之以從鹵化物建構單元 47 (與芳族 N 相鄰之 X_1 = I、Br 需要具有比 X_2 = 通常 Br、Cl 更高的進行 Suzuki 反應之反應性) 經由與 1-(三氟甲基)乙醯基硼酸的 Suzuki 反應來產生以得到 48。使用 1-苯基(甲基)銨四氟硼酸鹽及 LiHMDS 進行環內烷化得到所需的建構單元 49。(方案 22) 替代性地，步驟之順序可以交換，使得首先進行 10 (Y = I) 與 47 之 Negishi 交叉偶合 (在此情況下，X_1 需要具有低於 X_2 的交叉偶合之反應性) 以得到中間體 52 (方案 23)，之後進行 Suzuki 環內烷化順序及去保護。



[0266] *方案22*

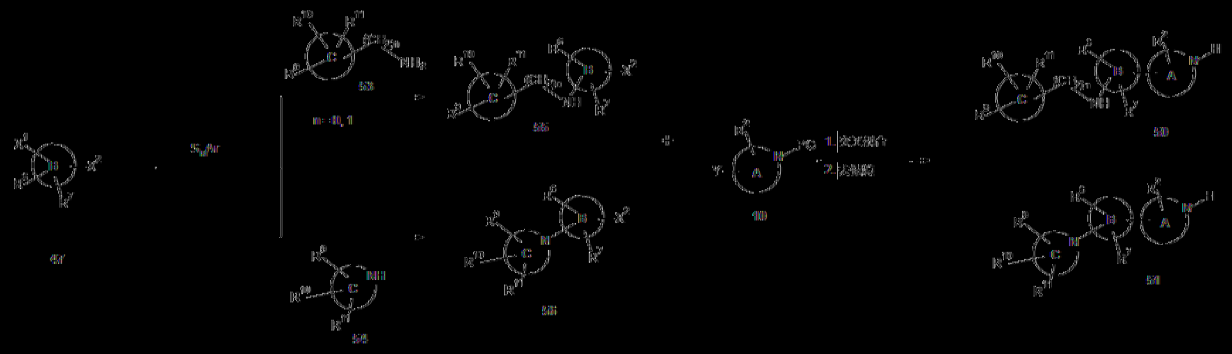
[0267] 建構單元 (其中 L_1 = 鍵、B = C 連接的(雜)芳基、R_5 = 胺 (L_2 = NH 或 CL_2NH、C 為非芳族雜環諸如環內胺 (50) 或 C = N 連接的雜環 (51))) 可藉由中間體 52 (X_1 = Br、Cl，與芳族 N 相鄰) 與相關的胺建構單元 53 或 54 的金屬催化之胺化 (通常為 Pd 催化，Buchwald 反應) 來產生。所需的中間體 52 可藉由從經適當保護之建構單元 10 (Y = I) 知所產生的鋅酸鹽與適當之二鹵化的(雜)芳基建構單元 47 (X_2 在交叉偶合條件下之反應性需要高於 X_1；通常 X_2 = I 或 Br，且 X_1 = Br) 之間的交叉偶合諸如 Negishi 反應來產生。(方案 23) 替代性地，中間體 52 可藉由使 10 (Y = N-NHTs) 的對甲苯磺醯肼衍生物與有機硼酸 47 (X_2 = B(OH)$_2$) 在鹼諸如 K_2CO_3 存在下反應來產生。



[0268] *方案23*

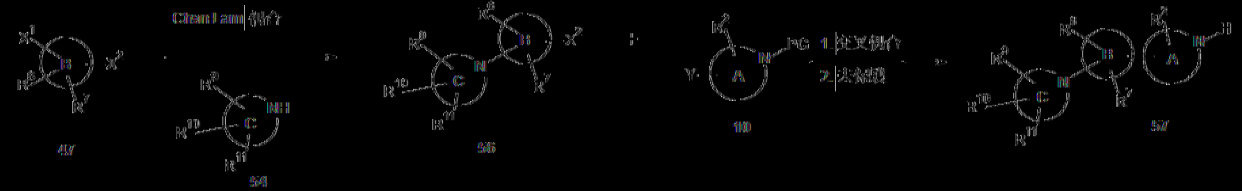
[0269] 可替代地，胺 53 或 54 可以與 (雜)芳基建構單元 47 (X_1 = F) 在鹼 (諸如 DIEA 或 K_2CO_3) 存在下在 S_NAr 反應中反應以產生中間體 55 或 56，然後與 A 環進行交叉偶合反應 (通常使用 10 (Y = Br) 與 55 或 56 的光化學反應，

使用 Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy)PF6、NiCl2.DME、dtbbpy 及 (TMS)3SiH 進行)，之後去保護。(方案 23) 替代性地，此產生 R5 胺的 SNAr 方法可以對中間體諸如 52 (其中 X1 = F) 進行。(方案 24) 偶爾使用銅催化之 SNAr 或 Ullmann 型反應來使 47 與 54 反應以製得 56。



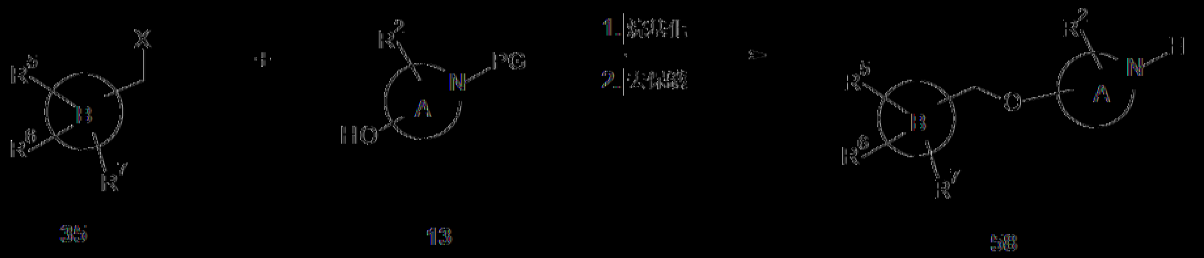
[0270] 方案24.

[0271] 建構單元 (其中 L1 = 鍵 | B = C 連接的(雜)芳基 | C = N連接的雜芳基 (57)) 可藉由以下產生：使有機硼酸 47 (X1 = B(OH)2, X2 = Br) 與雜芳基進行 Chan-Lam 偶合 (在 Cu(OAc)2 存在下) 以得到得中間體 56，然後該中間體可與經適當保護之(螺)環狀胺 10 (Y = Br) 在使用 Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy)PF6、NiCl2.DME、dtbbpy 及 (TMS)3SiH) 進行之光化學交叉偶合中反應，之後進行去保護。(方案 25) 可替代地，對於 C 連接之雜環，雜環 C 可以在光化學交叉偶合反應及去保護之前經由標準雜環合成技術構建。在一些情況下，步驟的順序亦可顛倒。



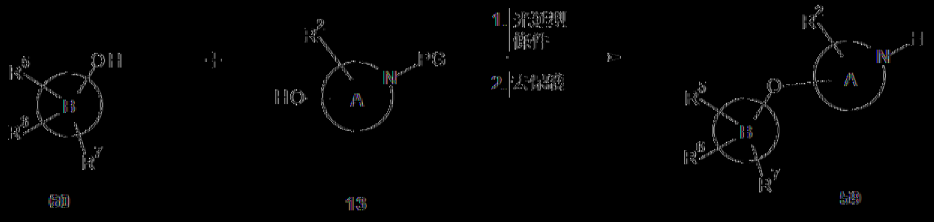
[0272] 方案25.

[0273] 建構單元 (58) (其中 L_1 = CH_2O) 可以從經適當保護之羥基化的建構單元 13 及在下其位置處帶有離去基 (X 通常為 Br) 的(雜)芳基建構單元 35 經由烷基化 (例如使用「級」醇鹽)，之後進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH 或 TFA) 來產生。(方案 26) 類似的方法亦可用於裝載帶有附加於 B 環的小烷基單元。



[0274] *方案 26*

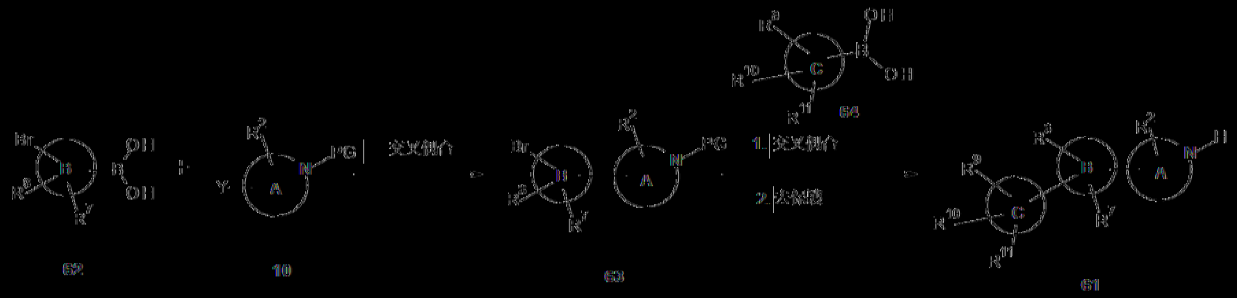
[0275] 替代性地，式 59 建構單元 (其中 L_1 = 氧且 B 為(雜)芳基) 可藉由使帶有羥基的經適當保護之(螺)環狀胺 (13) 與親核性(雜)芳基醇 (60) 在 Mitsunobu 型條件 (例如，使用 Tsunoda 試劑，(三丁基亞膦基)乙腈或 PPh_3/DIAD) 下反應，之後進行去保護來製備。(方案 27)



[0276] *方案 27*

[0277] 替代性地，式 61 建構單元 (其中 L_1 及 L_2 = 鍵且 B 及 C 為(雜)芳基) 可藉由使經適當保護之(螺)環狀胺 (Y = I 或 Br) 在兩個依序交叉偶合反應中反應，之後進行去保護來製備。最典型地，這涉及 10 (Y = I) 與帶有溴化物及硼酸官能度兩者之 62 之間的 Ni 催化之交叉偶合以製得溴(雜)芳基中間體 63。

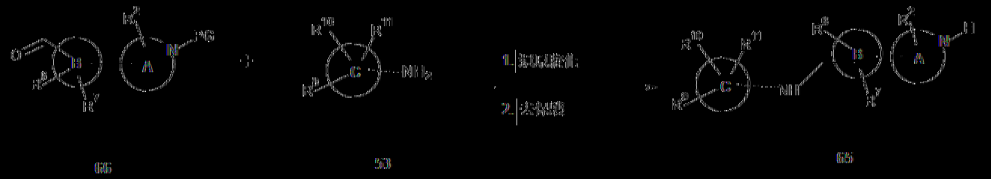
中間體 63 可以與有機硼酸衍生物 64 在 Suzuki 條件下偶合，之後進行去保護以製得 61。（方案 28）



62　10　63　64　61

[0278] *方案 28*

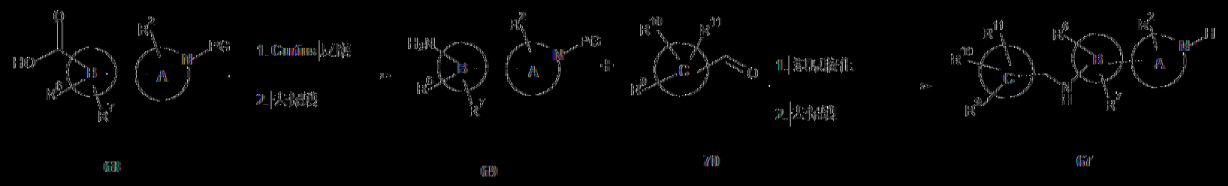
[0279] 式 65 建構單元，其中 L_1 = 鍵且 L_2 = $NHCH_2$，可藉由將適當保護之醛 66 與胺 53 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下 (例如使用 TsOH，當 PG = Boc 時) 進行去保護來產生。在一些情況下，還原胺化步驟可以在 A 與 B 偶合之前發生，這可以按照方案 4 (方案 29) 中所述進行



66　53　65

[0280] *方案 29*

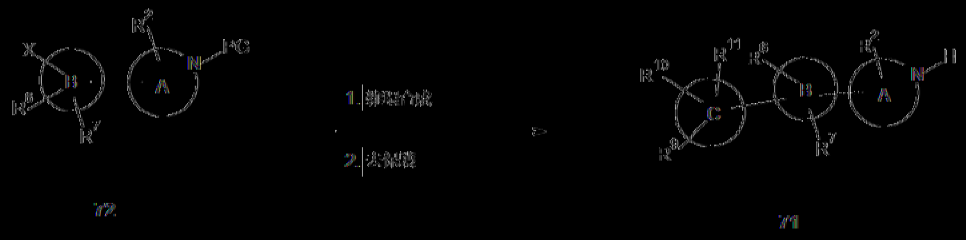
[0281] 式 67 建構單元 (其中 L_1 = 鍵且 L_2 = $NHCH_2$) 可藉由以下產生：使經適當保護之建構單元 68 進行 Curtius 重排 (例如使用二苯基磷酸疊氮化物、苯甲醇)，並將所產生之胺甲酸酯去保護 (例如使用 Pd/C，H_2) 以得到胺 69，之後使胺 69 與適當之醛 70 進行進一步還原胺化及後續之去保護。（方案 30）



68　　69　　70　　67

[0282] *方案 30*

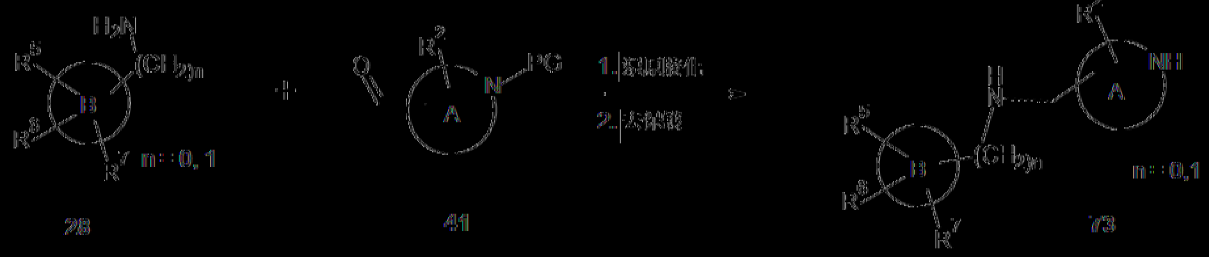
[0283] 式 71 雜環單元（其中 L_1 = 鍵；L_2 = 鍵；C = 雜芳基）可使用標準雜芳基合成技術從帶有氰基或羧酸基團（X = CN、COOH）的雜環單元 72 起始來產生。典型的雜環合成反應可包括例如使羧酸與醯肼反應以產生 1,3,4-噁二唑衍生物、使氰基與醯肼衍生物反應以產生 1,2,4-噁二唑、使氰基與疊氮基團反應以產生四唑或砂炔環加成以得到四唑。（方案 31）



72　　71

[0284] *方案 31*

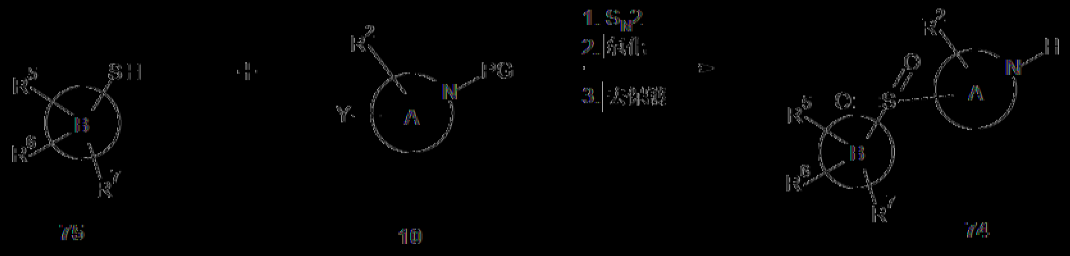
[0285] 替代性地，式 73 雜環單元（其中 L_1 = CH_2NH 或 CH_2NH）可藉由胺 28 與經適當保護之醛雜環單元 41 在還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下進行還原胺化反應，之後在標準條件下進行去保護（例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH）來製成。（方案 32）



28　　41　　73

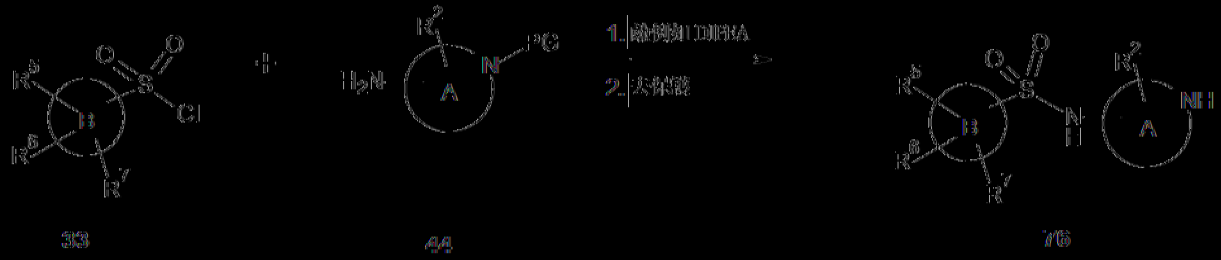
[0286] *方案 32*

[0287] 替代性地，式 74 建構單元 (其中 A 為 C 連接者且 L_1 = SO_2) 可藉由使硫醇 75 與(螺)環狀胺 A (Y = 離去基，諸如 OMs) 在鹼性條件下 (例如 K_2CO_3) 進行 S_N2 反應，之後將硫醚氧化為碸 (例如使用 mCPBA) 並在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來產生。(方案 33) 可使用相同的順序，以使用改進的氧化步驟來從硫醚裝載出碸胺 (例如，使用二乙酸碘苯及胺基甲酸銨) 來產生碸 (L_1 = SNO_2)。



[0288] *方案 33*

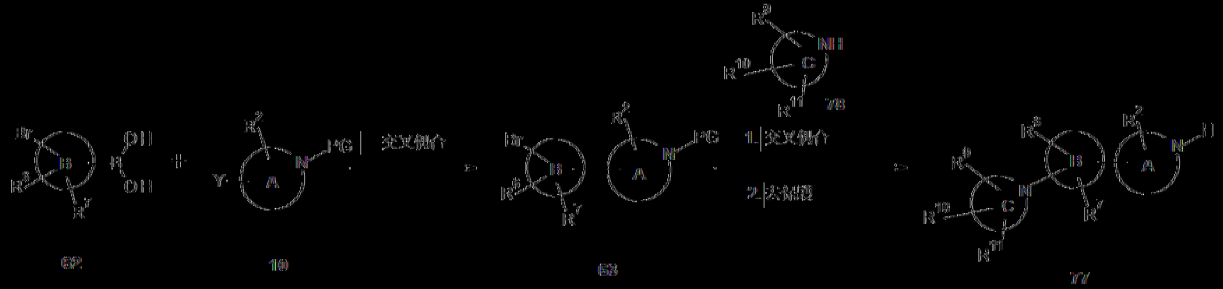
[0289] 替代性地，式 76 建構單元 (其中 L_1 = SO_2NH) 可以從磺醯氯 33 及經適當保護之(螺)環狀胺 (44) 在鹼諸如 DIPEA 存在下，之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。（方案 34）



[0290] *方案 34*

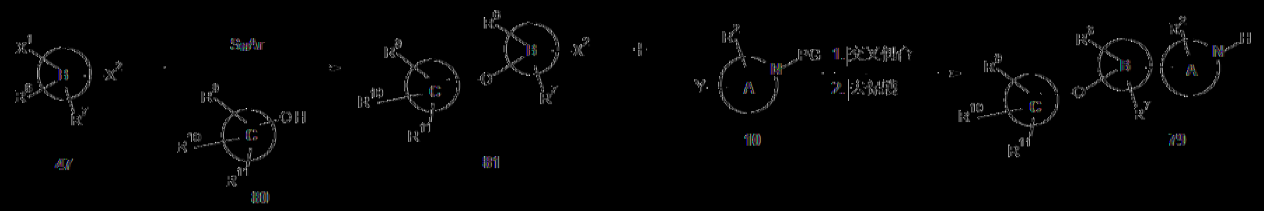
[0291] 替代性地，式 77 建構單元 (其中 L_1 及 L_2 = 鍵且 B 為(雜)芳基且 C 為 N 連接之環狀胺) 可藉由使經適當保護之(螺)環狀胺 (Y = I 或 Br) 在兩個依序交叉偶合反應中反應，之後進行去保護來製備。最典型地，這涉及 10 (Y = I) 與帶有溴化物及硼酸官能度兩者之 62 之間的 Ni 催化之交叉偶合以製得溴(雜)

芳基中間體 63。中間體 63 可以與胺 78 偶合 (例如在 Buchwald條件下，Pd 催化)，之後進行去保護以製得 77。（方案 35）



[0292] *方案 35*

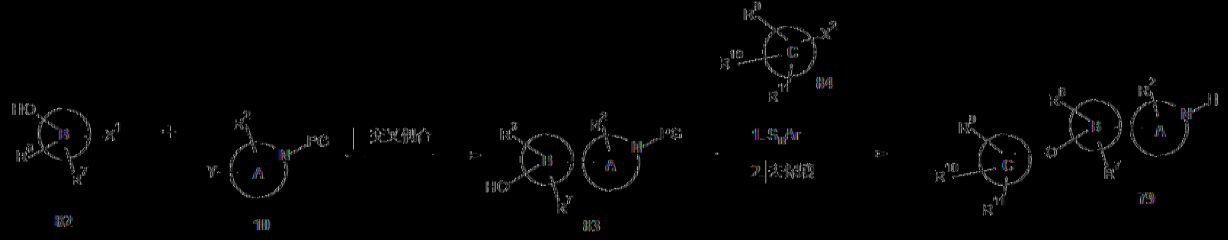
[0293] 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = O，且 B = C 連接的(雜)芳基且 C = (雜)芳基) (79) 可藉由以下產生：使(雜)芳基酚 80 與一鹵基(雜)芳基 47 (X_1、X_2 = 鹵化物，例如 Br) 進行 S_NAr 反應 (例如，使用 K_2CO_3)，之後進行交叉偶合以裝載 A 環 (例如使用 Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbbpy)PF$_6$, NiCl$_2$.DME、dtbbpy 及 (TMS)$_3$SiH 進行的光化學交叉偶合)，之後進行去保護。（方案 36）



[0294] *方案 36*

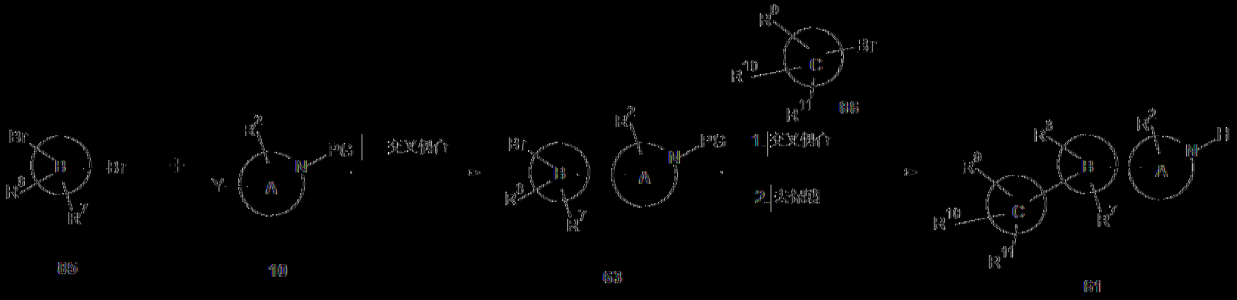
[0295] 替代性地，建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = O，且 B = C 連接的(雜)芳基或 C_3-C_{10} 環狀基且 C = (雜)芳基) (79) 可藉由以下產生：進行(螺)環狀胺 10 (Y = Br、I) 與鹵基酚建構單元 82 (X_1 = Br、I) 之間的交叉偶合 (例如使用 Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbbpy)PF$_6$, NiCl$_2$.DME、dtbbpy 及 (TMS)$_3$SiH 進行的光化學交叉偶合)，之後進行酚 83 與(雜)芳基鹵化物 84 (X_2 = F、Cl、Br) 的 S_NAr 反應 (例如使用 K_2CO_3)，並去保護。(方案 37) 類似的方案亦適用於藉由 S_N2 反應裝

環小(環狀)脂肪族單元在到酚氧上。在一些情況下，特定但非常 B = C_3-C_{10} 環烷基時，通式 83 的中間體為可商購的並且可以直接用於芳族取代步驟。



[0296] *方案 37*

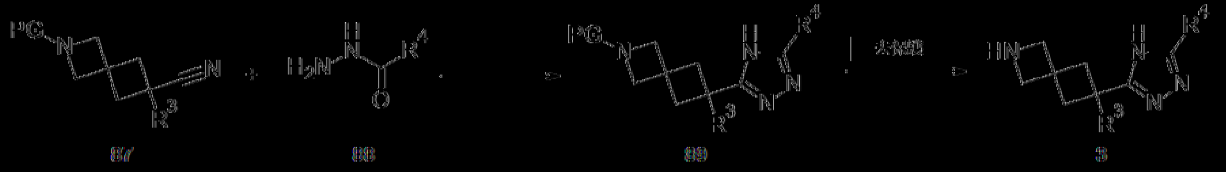
[0297] 式 61 建構單元 (其中 L_1 及 L_2 = 鍵，B = (雜)芳基，且 C = C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜環基) 可藉由使經適當保護之(螺)環狀胺 10 (Y = I 或 Br) 在兩個依序交叉偶合反應中反應，之後進行去保護來製備。最典型地，這涉及從 10 (Y = I) 原位產生之鋅酸鹽與帶有兩個溴化物官能度之建構單元 85 進行 Negishi 交叉偶合以製得溴(雜)芳基中間體 63。在光化學反應中使用 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$、$NiCl_2$.DME、dtbbpy 及 $(TMS)_3SiH$ 進行中間體 63 與溴化物 86 之間的交叉偶合，之後進行去保護，產生通式 61 建構單元。（方案 38）



[0298] *方案 38*

[0299] 式 3 建構單元 (其中 R^3 = H，且 R^4 = 烯基 C_1-C_6 (環)烷基) 可藉由在鹼諸如 K_2CO_3 存在下在極性質子性溶劑諸如 n-BuOH 中進行肼 87 與卡肼 88 之間的環化以得到中間體 89。結構單元 3 可經由中間體 89 (例如，使用 TsOH

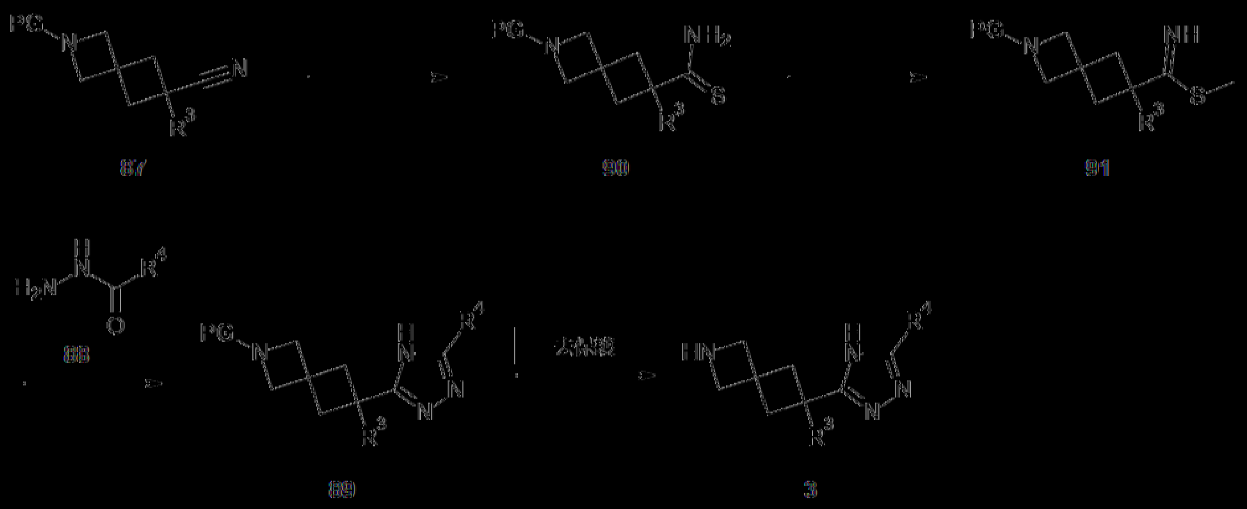
或 TFA，其中 PG = Boc，或使用 $Pd(OH)_2/C$ 催化劑進行氫化，其中 PG = Cbz) 的去保護來產生。(方案 39) 如果由於所需的保護基，氰基建構單元 87 為不可商購的，其可以從醇經由轉化為甲磺酸酯 (例如使用 MsCl、Et_3N) 並用氰基進行 S_N2 置換 (例如在 DMF 中使用 NaCN) 來方便地產生。



[0300] *方案 39*

[0301] 替代性地，當 R^4 = H 時，式 3 建構單元可藉由以下產生：在 DMF-DMA 存在下加熱經適當保護之醯胺，之後在肼及乙酸存在下加熱以產生 1,2,4-三唑，並在標準條件下去保護 (例如使用 TsOH 或 TFA，其中 PG = Boc)。

[0302] 替代性地，當式 3 建構單元為其中 R^3 = H 且 R^4 = 其與 C($R^{4a}R^{4b}R^{4c}$) (其中 R^{4a} 為鹵基-C_1-C_6 (環)烷基；R^{4b} 為氫基；且 R^{4c} 為氫) 時，可使用例如使用 $(NH_4)_2S$ 及 $MgCl_2$ 將腈建構單元 87 轉化為相對應的硫醯胺 90。繼而可使用 MeI 在溶劑諸如丙酮或 THF 中將中間體 90 可以轉化為羧基胺基硫代酸酯 91。三唑 89 可在鹼諸如 K_2CO_3 存在下在極性質子溶劑諸如 n-BuOH 中進行中間體 88 與 91 之間的環化之後獲得。建構單元 3 可以從中間體 89 在去保護步驟 (例如，使用 TsOH 或 TFA，其中 PG = Boc) 後產生。（方案 40）

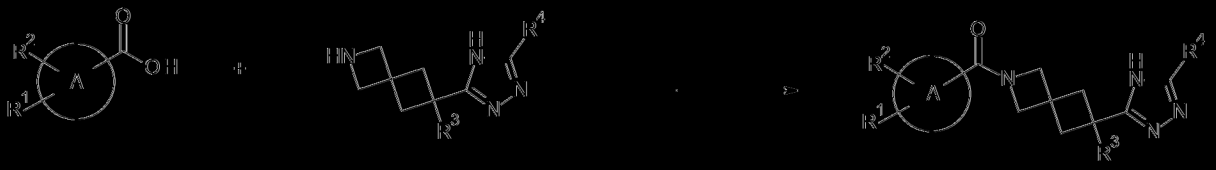


87 90 91

88 89 3

[0303] *方案 40*

[0304] 替代性地，式 I 化合物 (其中 A 環為與環其 C 連接者) 可藉由使酸 92 與胺 3 在標準條件下 (例如使用在 DMF 中的 HATU 及 DIPEA) 進行醯胺偶合來產生。（方案 41）

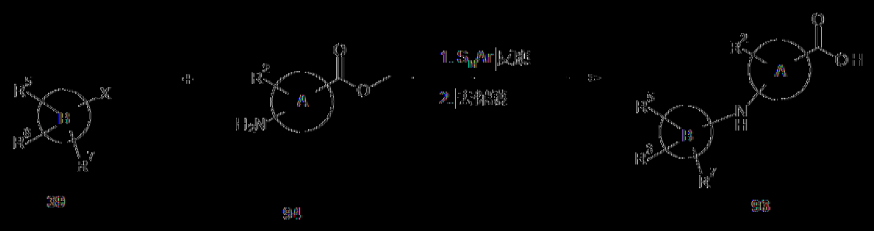


92 3 I

[0305] *方案 41*

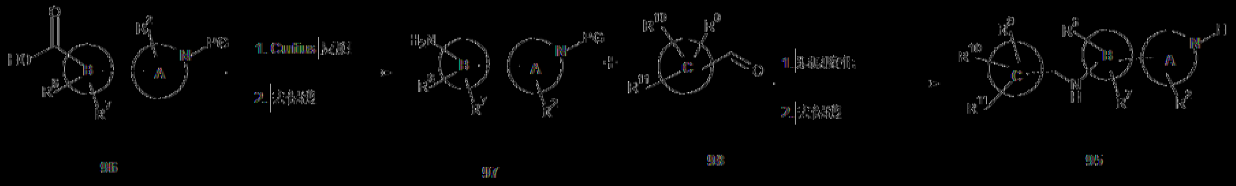
[0306] 替代性地，通式 93 之酸雜環元 (其中 L1 = NH，A 為 C 連接者，且 B 為(雜)芳基) 可使用(雜)芳基鹵化物 39 (X = F、Cl、Br，與吡啶基鹵氫相鄰) 與胺 94 之間的 S_NAr 反應 (例如使用 DIPEA、DMF)，之後將甲酯去保護 (例如使用水性鹼諸如 LiOH (aq.)) 為羧酸來製備。（方案 42）

[0307] 亦可理解，在方案 3-38、43-45 及 47-61 中，A 環上之 N-PG 亦可為經適當保護之羧酸等效物 (例如 CH(COOPG))，並且可進行相同的合成順序以進一步官能化 A 環，以產生額外的酸雜環元 92。



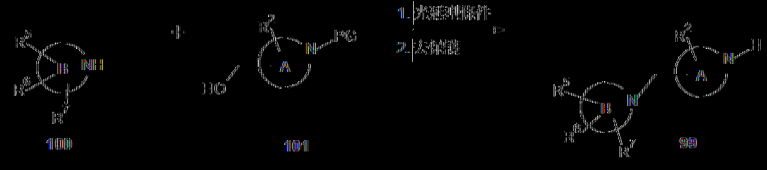
[0308] *方案 42*

[0309] 式 95 雜環單元，其中 L_1 為鍵且 L_2 為 $NHCH_2$，可藉由以下產生：經適當保護的雜環單元 96 進行Curtius重排 (例如使用二苯基磷酸疊氮化物、苯甲醇)，並將所產生之胺甲酸酯去保護 (例如使用 Pd/C，H_2) 以製得胺 97，之後進行胺 97 與適當之醛 98 的進一步還原胺化，並隨後去保護。(方案 39) 替代性地，胺 97 可用於雜環合成反應以產生 N 連接的雜環 C 環。(例如與適當的 1,3-二酮 O-(4-硝基苯甲醯基)羥胺進行縮合反應以產生吡唑)。



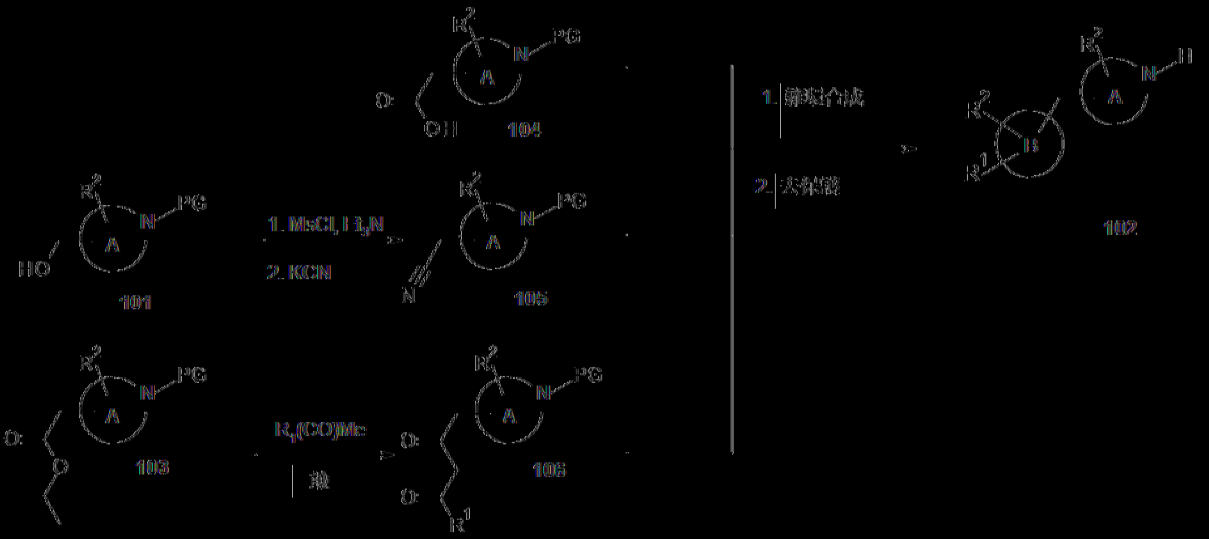
[0310] *方案 43*

[0311] 替代性地，通式 99 雜環單元 (其中 L_1 為鍵且 L_2 為 CH_2，且 B 為 C 連接的雜芳基或 C3-C10 (環)烷基) 可藉由使雜環 B (100) 與羥基雜環單元 101 進行 Mitsunobu 型反應 (例如使用偶氮二甲酸二異丙酯及三苯基膦，或 Tsunoda 試劑 (氰基亞甲基三甲基亞膦)) 之後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH) 來製備。(方案 44) 替代性地，式 99 雜環單元可藉由將羥基雜環單元 101 轉化為甲磺酸酯 (例如使用 MsCl、Et_3N)，之後在鹼諸如 NaH 存在下與雜環 B (100) 進行 S_N2 反應來製備。



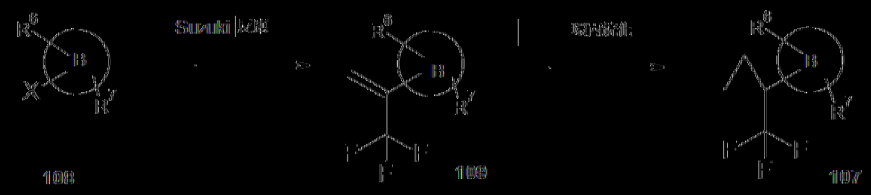
[0312] *方案 44*

[0313] 替代性地，式 102 建構單元（其中 B 為 C 連接的雜芳基且 L_1 為 CH_2）可使用從適當的羧酸 (104) 或酯、腈 (105) 或酮 (106) 衍生物起始的標準雜環合成技術來產生。腈衍生物可由醇衍生物 (101) 藉由轉化為甲磺酸酯（例如使用 MsCl、Et_3N）然後用氰化物對甲磺酸酯基團進行 S_N2 置換（例如使用 KCN）來產生。酮衍生物可以從商用酯衍生物 (103) 產生。（方案 45）



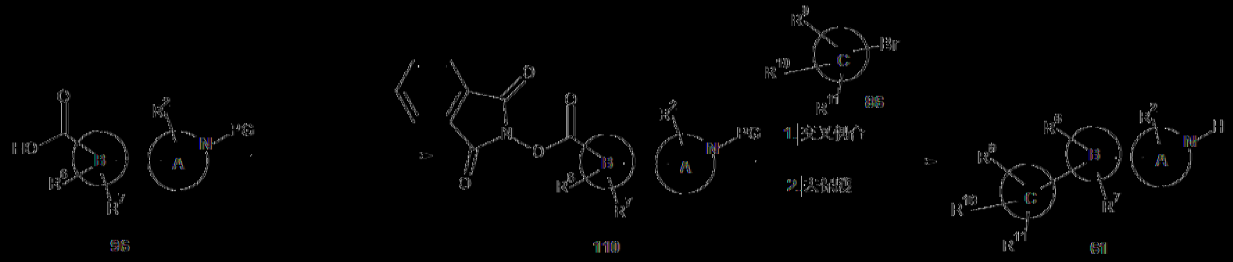
[0314] *方案 45*

[0315] (雜)芳基-氮甲環內其建構單元 107 通常無法取得，而是由鹵化物建構單元 108（X = I、Br）藉由與 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸進行 Suzuki 反應以得到 109 來產生。使用三苯基(甲基)銨四氟硼酸鹽及 LiHMDS 進行環內烷化得到所需的建構單元 107。(方案 46) 此順序亦可在其他合成方案的步驟之間進行，例如對於 N 連接的雜芳基環 B，此等官能化步驟亦可在製備式 4 建構單元的同時在 Suzuki/氫化順序之後但在最終去保護之前進行 (參見方案 3)。替代性地，(雜)芳基-氮甲環內其結構單元可經由標準雜環合成技術從商用建構單元產生。



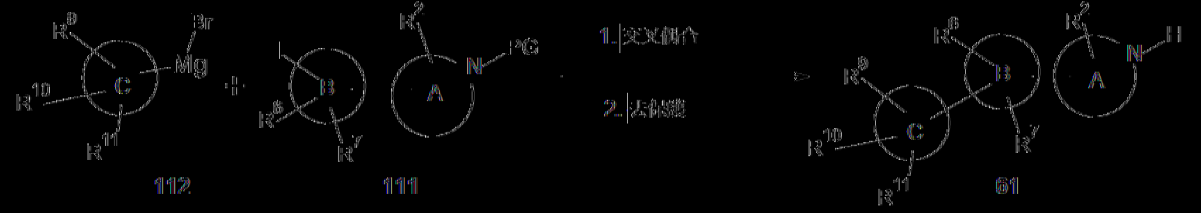
[0316] *方案 46*

[0317] 式 61 建構單元 (其中 L_1 及 L_2 = 鍵，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = C_3-C_{10} 環烷基、3 員至 14 員雜芳基) 可藉由使氧化還原活性酯 110 與中間體 86 進行反應來製備。羧酸 96 可以在 DMAP 及 2-羥基吡啶啉-1,3-酯存在下用偶合劑諸如 DCC 進行活化，以得到相對應的鄰苯二甲醯亞胺氧酸基 110。中間體 110 與溴化物 86 在 Ni(dtbbpy)Br_2、鹼諸如 $NaHCO_3$、及 2,6-二甲基-1,4-二氫吡啶-3,5-二甲酸二乙酯存在下，在 LED 燈下進行光反應，在適當的去保護後產生式 61 建構單元。（方案 47）



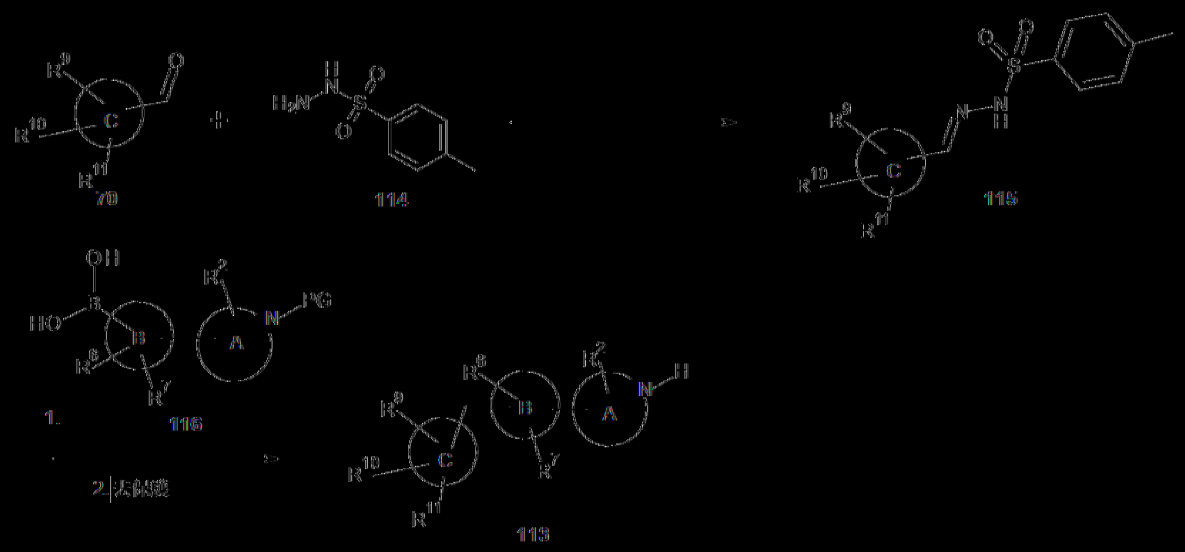
[0318] *方案 47*

[0319] 式 61 建構單元 (其中 L_1 及 L_2 = 鍵，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可藉由使經適當保護之可商購的中間體 111 與格任試劑 112 (可商購的或從相對應的溴化物或碘化物原位產生的) 在鐵催化之 Kumada 型交叉偶合中使用 TMEDA 及 $Fe(acac)_3$ 在極性非質子性溶劑諸如 THF 中反應，之後進行去保護來製備。（方案 48）



[0320] *方案 48*

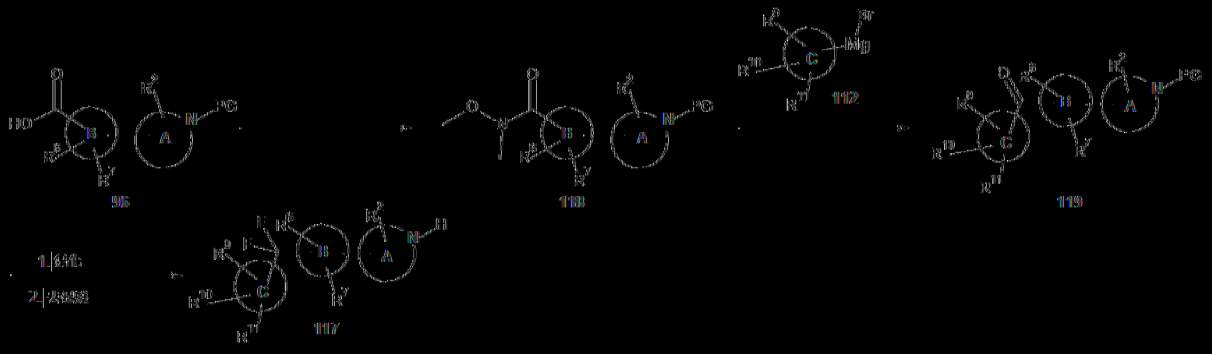
[0321] 通式 113 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = CH_2，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從醛建構單元 70 起始來製備，該醛建構單元在與 4-甲基苯磺醯肼 (114) 縮合後得到甲苯磺醯基胺 115。然後，此類中間體 115 可與可商購的經適當保護之有機硼酸 116 (可商購的或使用標準化學法從相對應的鹵化物製備的) 在鹼諸如碳酸鉀存在下反應，以在去保護步驟後得到相對應的通式 113 中間體。（方案 49）



[0322] *方案 49*

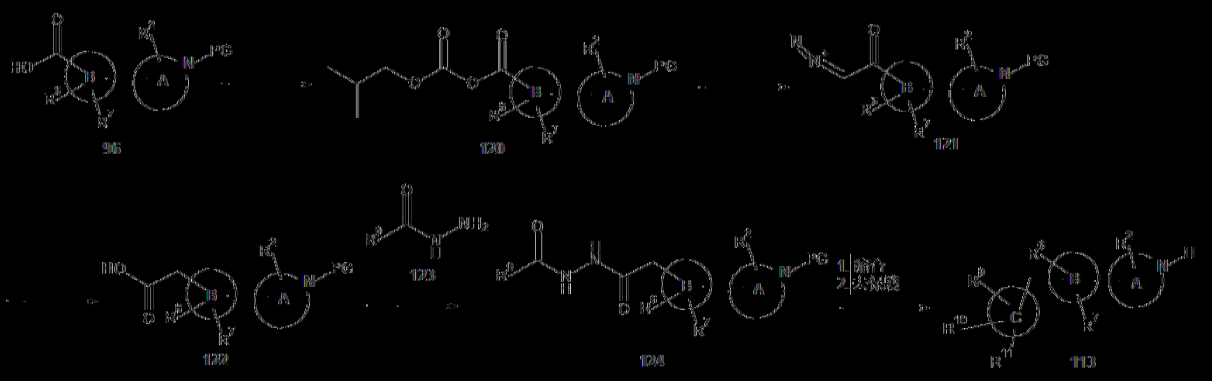
[0323] 式 117 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = CH_2，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從可商購的建構單元 96 起始來製備。此適當的經保護之酸 96 可以用 CDI 及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽處理，以產生相對應的通式 118 之 Weinreb 醯胺。酮中間體 119 可藉由使 Weinreb 醯胺 118 與格氏試

劑 112 (其可為可商購的或按照標準程序從相對應的鹵化物原位製備的) 反應來獲得。通式 117 中間體可經由使用氟化劑諸如雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫將酮中間體 119 氟化，然後進行適當的去保護來獲得。（方案 50）



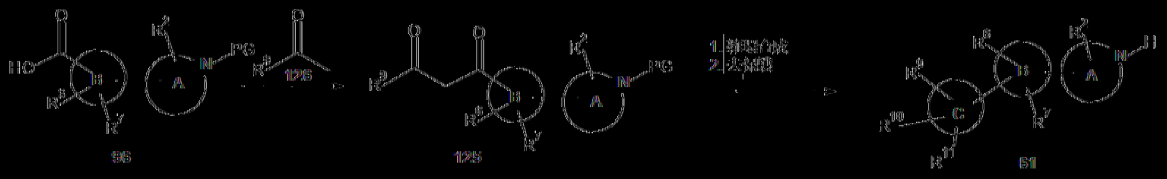
[0324] *方案 50*

[0325] 替代性地，通式 113 建構單元 (其中 L_1 : : 鍵，L_2 : : CH_2，B : : C_3-C_{10} 環烷基，且 C : : 3 員至 14 員雜芳基) 可以從經適當保護之羧酸 96 起始來製備。酸 96 可在鹼性條件下 (例如 4-甲基嗎啉) 在極性溶劑諸如 THF 中用氯甲酸異丁酯處理，以得到相對應的中間體 120，可以使用重氮甲烷將該中間體轉化為相對應的重氮化物 121 (小心！)。式 121 中間體在鹼諸如三甲胺存在下用三氟乙酸銀進行處理後，得到相對應的 Arndt-Eistert 裂產物 122。中間體 122 與下肼 123 及偶合劑諸如 CDI 進行偶合，得到中間體 124。通式 113 建構單元可以在使用例如對甲苯磺醯氯在鹼性條件下進行中間體 124 的縮合環且進行適當的去保護後獲得。(方案 51)



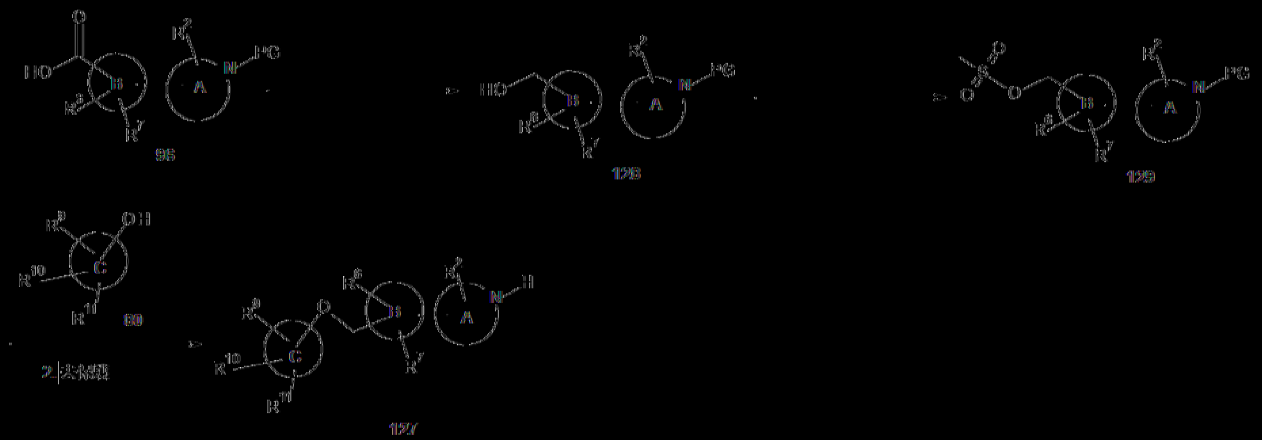
[0326] *方案 51*

[0327] 替代性地，通式 61 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = 鍵，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從經適當保護之羧酸 96 起始來產生。二酮 125 可以從酸 96 與酮 126 在 4-甲基嗎啉、氯甲酸異丁酯及二異內胺存在下的反應獲得。按照標準雜環合成條件及適當的去保護步驟，可以獲得通式 61 建構單元。（方案 52）



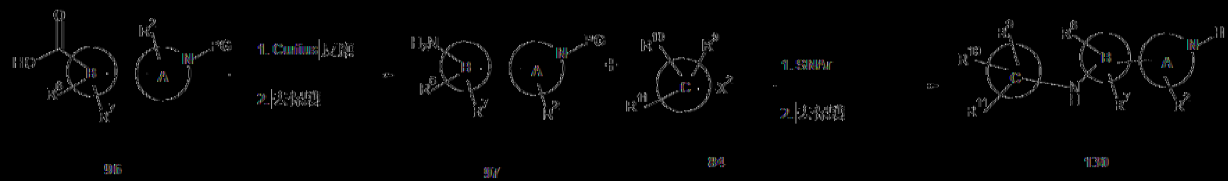
[0328] *方案 52*

[0329] 通式 127 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = OCH_2，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從經適當保護之羧酸 96 起始來製備。酸 96 用還原劑諸如甲硫硼烷錯合物還原，得到相對應的醇 128。可在鹼存在下使用 MsCl 將醇 128 轉化為相對應的甲磺酸酯 129。通式 127 中間體可以從式 80 醇與甲磺酸酯 129 在鹼性條件下 (例如 NaH) 反應，然後進行適當的去保護步驟來獲得。(方案 53)



[0330] *方案 53*

[0331] 替代性地，通式 130 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = NH，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從經適當保護之酸建構單元 96 的 Curtius 重排 (例如使用二苯基膦醯疊氮化物、苯甲醇) 以及所產生之胺甲酸酯的去保護 (例如用 Pd/C，H_2) 來製備，以得到胺 97。在鹼 (例如三級胺) 存在下，胺 97 與(雜)芳基鹵化物 84 (X = F、Cl、Br) 之間的 SNAr 產生通式 130 中間體。（方案 54）



[0332] *方案 54*

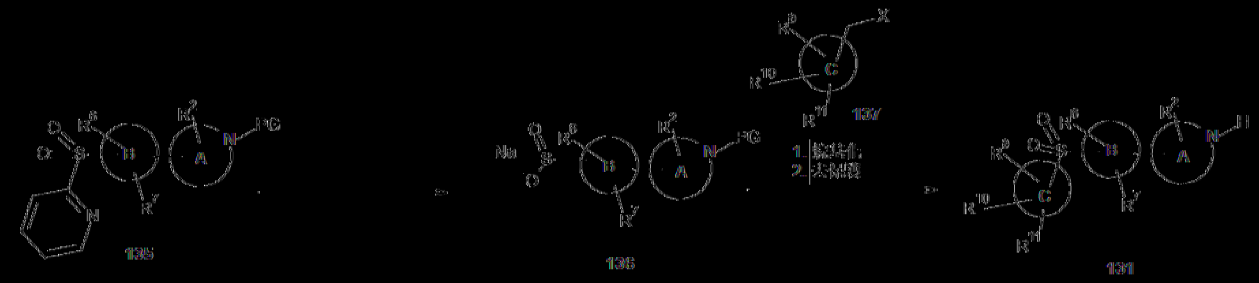
[0333] 替代性地，通式 131 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = SO_2，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = 3 員至 14 員雜芳基) 可以從硫醇建構單元 132 的碘促進之二聚化起始來製備，以得到二硫化物中間體 133。可將經適當保護羧酸 96 原位轉化為相對應的 Barton 酯，然後用 133 處理該酯並用 500 W 鹵素燈照射，得到式 134 中間體。通式 131 建構單元可在用氧化劑諸如 mCPBA 進行硫醚 134 的氧化並使保護基進行適當的去保護來獲得。（方案 55）



[0334] *方案 55*

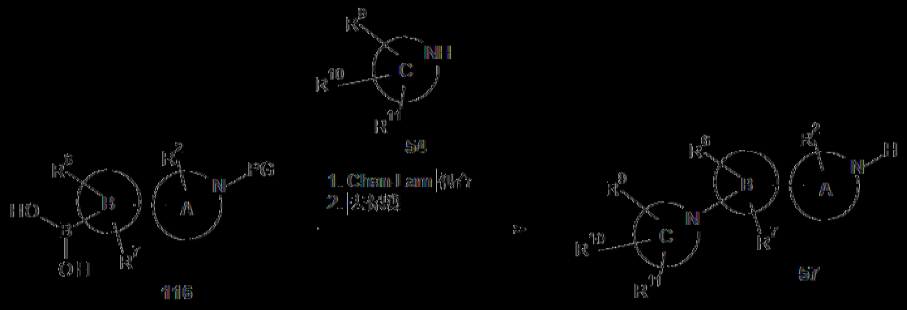
[0335] 替代性地，通式 131 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，L_2 = SO_2，B = C_3-C_{10} 環烷基，且 C = C_3-C_{10} 環烷基) 可以從經適當保護之中間體 135 (如方案 55 中所述來生成的) 製備。中間體 136 可在用鹼諸如 NaH 及乙二醇處理 135 後獲

得。中間體 136 用烷基鹵化物 137 (X = Cl、Br、I) 進行烷基化，之後進行去保護，可產生通式 131 中間體。（方案 56）



[0336] *方案 56*

[0337] 替代性地，通式 57 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，且 B = C 連接的(雜)芳基或 C_3-C_{10} 環烷基，且 C = N 連接的雜芳基) 可藉由以下來產生：使經適當保護之有機硼酸 116 與通式 54 中間體進行 Chan-Lam 偶合 (在 $Cu(OAc)_2$ 存在下) 以在去保護步驟後得到中間體 57。（方案 57）



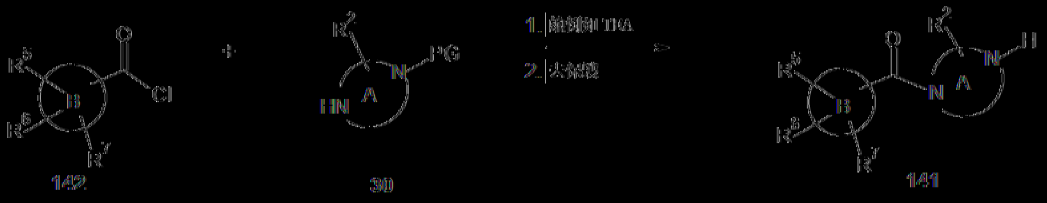
[0338] *方案 57*

[0339] 替代性地，通式 8 建構單元 (其中 L_1 = 鍵，B = C 連接的(雜)芳基，且 R^5 = 烷基 C_1-C_6 烷基) 可藉由以下來產生：使經適當保護之 Weinreb 醯胺 138 與芳基鹵化物 139 (Y = I 或 Br) 在 n-BuLi 存在下偶合以產生酮中間體 140。進行標準雜環合成，然後進行去保護，產生 8 型建構單元。例如，吡唑 B 環可在鹼性條件下使用肼來產生。亦可在去保護之前對中間體 8 進行進一步修飾。（方案 58）



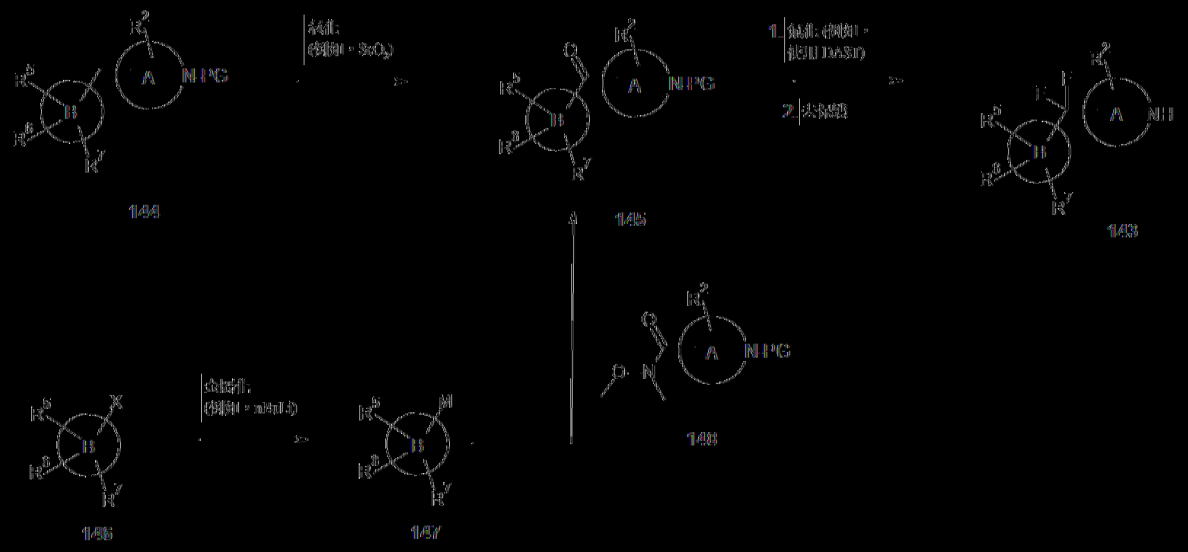
[0340] 方案 58

[0341] 替代性地，式 141 建構單元 (其中 L1 = C O 且 A 為 N 連接者) 可以從醯氯 142 及經適當保護之胺 A (30) 在鹼諸如 DIPEA 或 TEA 存在下，然後在標準條件下進行去保護 (例如，當 PG = Boc 時，使用 TsOH、TFA 或 HCl) 來製備。（方案 59）



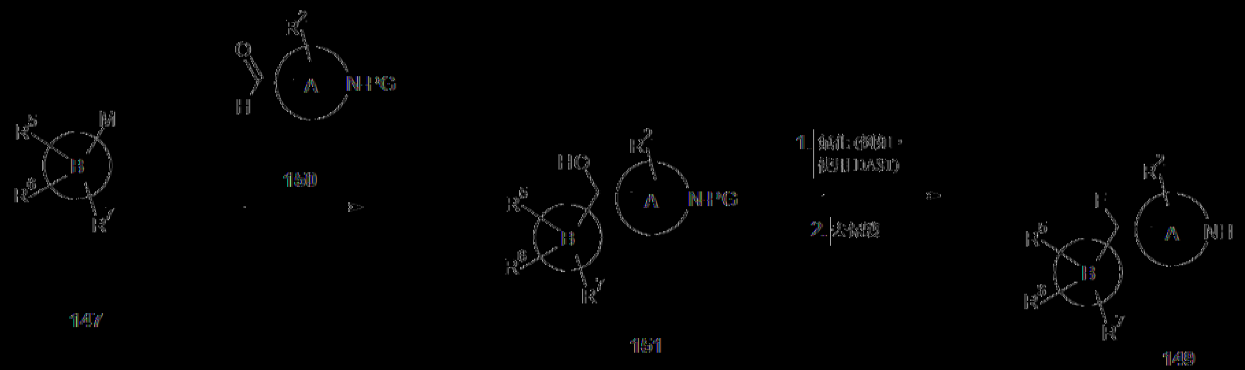
[0342] 方案 59

[0343] 式 143 建構單元 (其中 L1 = CF_2) 經由使適當的酮 145 進行去氧氟化 (例如，使用 DAST，二乙基胺基三氟化硫)，然後進行適當的去保護 (例如，使用 TsOH 或 TFA，其中 PG = Boc) 來產生。該酮可使用適當的中間體 144 (在方案 3 中產生) 上之下其 CH_2 基團的氧化 (例如，使用 SeO_2) 來產生，或替代性地經由適當的(雜)芳基 147 之金屬化除離子衍生物對 Weinreb 胺 148 的親核攻擊來產生。中間體 147 可以從適當的鹵代(雜)芳基衍生物 146 (X = Br、I、Cl) 經由鹵素-金屬交換 (例如，使用 nBuLi，M = Li) 來產生。（方案 60）



[0344] *方案 60*

[0345] 式 149 建構單元 (其中 L_1 = CHO) 可經由使適當的醇 151 進行去氧氟化 (例如，使用 4-嗎啉基-三氟化硫或二乙基胺基-三氟化硫 (DAST))，然後進行適當的去保護 (例如，使用 TsOH 或 TFA，其中 PG = Boc) 來產生。醇 151 可經由適當的(雜)芳基 147 (其中 M 為例如 Li) 的金屬化除離子衍生物對醛 150 的親核攻擊來產生。如果需要，醛 150 可以從醇 (經由氧化，例如使用 Dess-Martin 氧化劑 (Dess-Martin periodinane，DMP)) 或從酸 (經由還原，例如使用硼烷) 產生。（方案 61）



[0346] *方案 61*

[0347] 式 1 建構單元 (其中 L_1 = CH_2CH_2) 可經由 A 環與 B 環之間的 Wittig 型偶合以產生烯烴，然後進行去保護來產生。

【0348】 式 **1** 建構單元 (其中 B 為環狀胺，C = (雜)芳基，L_1 = 鍵，且 L_2 = N-連接至 B 環的 -CH_2-) 可經由還原胺化以類似於上述者之方法來產生。

【0349】 式 **1** 建構單元 (其中 L_1 = –CHR^8–，B 為(雜)芳基，且 R^8 為胺甲醯基) 可藉由以下來產生：使(雜)芳基乙腈與經適當保護之酮建構單元 **26** (使用例如乙醇鈉) 進行羥醛縮合，然後進行雙鍵的還原 (例如，Pd/C、H_2)，將腈轉化為羰基並進行去保護。

【0350】 在一些情況下，R^4 基團含有 –NH_2 基團。在此等情況下，通常胺將會在整個合成期間在具有 Boc 保護的情況下被攜帶，並在尿素偶聯步驟後進行最終之去保護以得到 –NH_2 基團 (例如使用 TFA)。在此等情況下，胺建構單元 **3** 的合成將會使用正交保護基 (例如 Cbz) 進行，該保護基可以藉由氫化作用去保護。(見方案 39 及 40，PG = Cbz)

【0351】 在一些情況下，式 I 化合物亦可藉由將已描述之步驟組合為新組合來產生，例如在使用與上述者相同之順序反應精心製成各個建構單元之前，以方案 1 進行偶合。

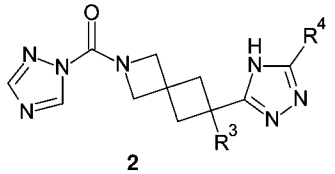
【0352】 在一些情況下，可以將式 I 化合物進一步官能化以得到其他式 I 化合物。例如，帶有 (雜)芳基溴化物或碘化物的式 I 化合物可以用其他基團例如小胺、小烷基使用金屬催化的交叉偶合條件諸如 Buchwald 或 Suzuki 反應進一步官能化。建構單元 **1** 亦可在親核性胺的去保護之前或之後進行進一步官能化反應 (例如，在標準條件下形成醯胺、醇的烷基化 (例如在 DMF 中使用 NaH 及烷基化劑)、使用鹼性過氧化物條件將含硼基團轉化為羥基、將硫醚氧化為碸、或使用金屬催化之交叉偶合條件諸如 Buchwald 或 Suzuki 反應來裝載小烷

基替代 Br 或 I 基團)，以得到其他式 **1** 建構單元。帶有(雜)芳基氟化物的式 I 化合物可經由親核芳族取代來進一步官能化，以引入例如胺、醚或硫醚。

【0353】 在一些情況下，建構單元將會從可商購之片段使用標準官能基相互轉化技術 (例如，裝載鹵化物 (例如，使用 NIS 或 NBS)；去除鹵化物 (例如，在氫化條件下)；使用金屬催化之交叉偶合條件諸如 Buchwald 或 Suzuki 反應將鹵化物轉化為其他基團 (例如，小胺、小烷基)；裝載及去除保護基；將酯水解為酸；從酸及小胺產生醯胺；使用鹼性過氧化物條件將含硼基團轉化為羥基；使疊氮基三甲基矽烷與腈進行環加成以產生四唑；苯胺進行 Sandmeyer 反應以得到溴化物；將硫醚氧化為碸；使用 $PhI(OAc)_2$ 及 NH_2COONH_4 將硫醚氧化為亞碸亞胺；經由S_N2 反應或還原胺化將羥基或胺基烷基化；使用活性羰基衍生物進行醯化；或使用文獻技術從碘基或溴基建構單元來裝載 $–SO_2Me$ 或 $–SO_2CF_3$；使用 S_N2 烷基化或 Chan-Lam 型條件，使用烷基硼酸酯將小烷基或環諸如環丙基裝載到雜芳族氮上；烯烴之環丙烷化；或經由與二甲基氧化膦在鹼諸如 Et_3N 存在下進行 Pd 催化之交叉偶合來裝載二甲基磷醯基替代(雜)芳族鹵化物 (X = Br、I) 基團) 來產生。此類技術亦可用於在上述合成順序反應之前、之後或中間精心製成市售片段。

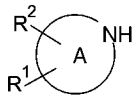
【0354】 在一個態樣中，本發明提供一種製造本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法，其中該方法如上述方案中任一項所述。

【0355】 在一個態樣中，本發明提供一種製造本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，其包含使式 **2** 化合物；



2

其中 R^3 及 R^4 如本文所定義，與式 **1** 化合物；



1

其中 R^1 及 R^2 如本文所定義；在鹼諸如 DIPEA 存在下藉由在溶劑諸如 DMF 或 CH_3CN 中加熱而反應，以形成該式 (I) 化合物。

【0356】 在一個態樣中，本發明提供當根據本文所述之方法中之任一者製造時的如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0357】 MAGL 抑制活性

【0358】 本發明之化合物是 MAGL 抑制劑。因此，在一個態樣中，本發明提供如本文所述的式 (I) 化合物用於在哺乳動物中抑制 MAGL 之用途。

【0359】 在一進一步態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物，其用於抑制哺乳動物 MAGL 之方法。

【0360】 在另一態樣，本發明提供如本文中所述之式 (I) 化合物之用途，其用於製備用於抑制哺乳動物 MAGL 的藥物。

【0361】 在另一態樣，本發明提供了用於在哺乳動物中抑制 MAGL 之方法，該方法包含將有效量的如本文所述的式 (I) 化合物投予哺乳動物。

【0362】 藉由在天然受質 2-花生四烯酸甘油酯 (2-AG) 水解產生花生四烯酸之後測定酶活性，接著可進行質譜，來描繪式 (I) 化合物之 MAGL 抑制活性。此分析在下文簡稱為「2-AG 分析法」。2-AG 檢定在 384 孔聚丙烯檢定板中進行。在 100% DMSO 中在聚丙烯板中以 3 倍稀釋步驟製得化合物稀釋液，

得到 12.5 μM 至 0.8 pM 之分析中之最終濃度範圍。將化合物稀釋液添加到檢定緩衝液 (50 mM TRIS、1 mM EDTA、0.01% (v/v) Tween-20、2.5% (v/v) DMSO) 中的 MAGL 蛋白中。震盪後，將培養盤在 RT 下培育 15 min。為了開始反應，添加於檢定緩衝液中之 2-花生四烯醯基甘油。檢定中之最終濃度為 50 pM MAGL 蛋白及 8 μM 2-花生四烯醯基甘油。在震盪且在室溫孵育 30 分鐘之後，藉由添加兩倍檢定體積的含有 4 μM d8-花生四烯酸之乙腈來淬滅反應物。藉由偶合至三重四極質譜儀之聯機 SPE 系統 (Agilent Rapidfire) 追蹤所形成之花生四烯酸之量。在乙腈/水液體設定中使用 C18 SPE 管匣 (Agilent G9205A)。以負電噴霧模式操作質譜儀，遵循以下質量轉移：花生四烯酸 303.1 → 259.1，且 d8-花生四烯酸 311.1 → 267.0。基於強度比[花生油酸 / d8-花生油酸]計算化合物之活性。

【0363】 *表 1*

實例	IC_{50} MAGL [μM]
1	0.00094
2	0.00019
3	0.00069
4	0.00489
5	0.00016
6	0.00115
7	0.00365
8	0.00013
9	0.00057
10	0.00005
11	0.00030
12	0.00081
13	0.00472

實例	IC_{50} MAGL [μM]
14	0.01480
15	0.00133
16	0.00151
17	0.01521
18	0.00030
19	0.00481
20	0.00074
21	0.00533
22	0.00080
23	0.00443
24	0.00070
25	0.00448
26	0.00002

實例	IC_{50} MAGL [μM]
27	0.00011
28	0.00094
29	0.00020
30	0.00113
31	0.00000
32	0.00005
33	0.00001
34	0.00001
35	0.00007
36	0.00005
37	0.00001
38	0.00001
39	0.00015

實例	IC_{50} MAGL [μM]
40	0.00040
41	0.00024
42	0.00088
43	0.00058
44	0.00224
45	0.00237
46	0.00090
47	0.00027
48	0.00013
49	0.00081
50	0.00019
51	0.00177
52	0.01872
53	0.17933
54	0.00280
55	0.02196
56	0.00074
57	0.02569
58	0.00032
59	0.00053
60	0.00403
61	0.00066
62	0.00806
63	0.00359
64	0.03791
65	0.00146
66	0.00191
67	0.00586
68	0.00536
69	0.02128
70	0.00725
71	0.00174

實例	IC_{50} MAGL [μM]
72	0.15732
73	0.00324
74	0.00077
75	0.00555
76	0.03798
77	0.00069
78	0.00392
79	0.04342
80	0.05832
81	0.02823
82	0.02053
83	0.02574
84	0.03272
85	0.00102
86	0.00092
87	0.00821
88	0.04329
89	0.13105
90	0.00788
91	0.00405
92	0.04400
93	0.14278
94	0.00388
95	0.04751
96	0.00294
97	0.02795
98	0.00192
99	0.00497
100	0.06612
101	0.00370
102	0.01505
103	0.02504

實例	IC_{50} MAGL [μM]
104	0.19755
105	0.02127
106	0.02060
107	0.00314
108	0.03406
109	0.02012
110	0.00021
111	0.00060
112	0.00204
113	0.00009
114	0.00022
115	0.00020
116	0.00239
117	0.00010
118	0.00019
119	0.00652
120	0.04196
121	0.00001
122	< 0.00005
123	0.00398
124	0.00246
125	0.00008
126	0.00006
127	0.00006
128	0.00016
129	0.00010
130	0.00009
131	0.00279
132	0.00598
133	0.00173
134	0.00189
135	0.02532

實例	IC_{50} MAGL [μM]
136	0.00057
137	0.00679
138	0.00030
139	0.00387
140	0.00031
141	0.01056
142	0.00084
143	0.01448
144	0.00063
145	0.01263
146	0.00979
147	0.00029
148	0.00017
149	0.00039
150	0.00082
151	0.00051
152	0.00043
153	0.00027
154	0.00350
155	0.00199
156	0.00408
157	0.01580
158	0.15024
159	0.00608
160	0.06126
161	0.07882
162	0.03269
163	0.00411
164	0.01833
165	0.03087
166	0.07883
167	0.11289

實例	IC_{50} MAGL [μM]
168	0.03432
169	0.00062
170	0.02811
171	0.00921
172	0.50168
173	0.22968
174	0.04066
175	0.03429
176	0.00871
177	0.00038
178	0.00180
179	0.03361
180	0.00091
181	0.03617
182	0.00591
183	0.03132
184	0.01174
185	0.00165
186	0.04026
187	0.07055
188	0.02065
189	0.03863
190	0.01260
191	0.04564
192	0.02325
193	0.04555
194	0.01837
195	0.12993
196	0.11126
197	0.01558
198	0.17680
199	0.03193

實例	IC_{50} MAGL [μM]
200	0.06972
201	0.01699
202	0.33181
203	0.36305
204	1.35556
205	0.15498
206	0.23195
207	0.06028
208	0.021623
209	0.31578
210	0.48187
211	0.13620
212	0.05810
213	0.04503
214	0.01987
215	0.01743
216	0.01103
217	3.58154
218	0.17198
219	0.92256
220	0.20695
221	0.00851
222	0.04070
223	0.00033
224	0.00070
225	0.00367
226	0.00011
227	0.00091
228	0.01476
229	0.03394
230	0.00389
231	0.00339

實例	IC_{50} MAGL [μM]
232	0.04360
233	0.01378
234	0.13878
235	0.02189
236	0.00452
237	0.01709
238	0.35434
239	0.84155
240	0.00127
241	0.00024
242	0.00223
243	0.00057
244	0.00796
245	0.05017
246	0.06681
247	0.00370
248	0.67585
249	1.29810
250	0.04150
251	0.02390
252	0.06826
253	0.00014
254	0.00125
255	0.00068
256	0.00078
257	0.00008
258	0.00064
259	0.00363
260	0.01971
261	0.00036
262	0.00196
263	0.00821

實例	IC_{50} MAGL [μM]
264	0.00227
265	0.00438
266	0.00293
267	0.00031
268	0.00035
269	0.00229
270	0.00493
271	0.00273
272	0.00367
273	0.01069
274	0.00023
275	0.00207
276	0.00017
277	0.00017
278	0.00030
279	0.00516
280	0.00382
281	0.00102
282	0.00103
283	0.00088
284	0.00159
285	0.00037
286	0.00048
287	0.00013
288	0.00019
289	0.00045
290	0.02101
291	0.00057
292	0.01070
293	0.01115
294	0.00056
295	0.00141

實例	IC_{50} MAGL [μM]
296	4.11604
297	0.00316
298	0.00803
299	0.00005
300	0.00100
301	0.00169
302	0.00048
303	0.00631
304	0.00018
305	0.00007
306	0.00219
307	0.00044
308	0.00212
309	0.00220
310	0.00230
311	0.00235
312	0.00297
313	0.00459
314	0.00476
315	0.00493
316	0.00621
317	0.00718
318	0.00730
319	0.00804
320	0.00828
321	0.01080
322	0.01171
323	0.01235
324	0.01434
325	0.01470
326	0.02285
327	0.02488

實例	IC_{50} MAGL [μM]
328	0.03540
329	0.03813
330	0.05992
331	0.10943
332	0.15871
333	0.15893
334	0.27222
335	0.46731
336	0.05584
337	0.00007
338	0.00009
339	0.00016
340	0.00109
341	0.00012
342	0.00049
343	0.00097
344	0.00759
345	0.00915
346	0.00013
347	0.00031
348	0.00063
349	0.00248
350	0.00343
351	0.00359
352	0.00394
353	0.00512
354	0.00539
355	0.00886
356	0.01173
357	0.02564
358	0.02630
359	0.02844

實例	IC_{50} MAGL [μM]
360	0.03199
361	0.04563
362	0.10641
363	0.24448
364	0.37710
365	0.00006
366	0.00008
367	0.00015
368	0.00017
369	0.00018
370	0.00034
371	0.00040
372	0.00057
373	0.00058
374	0.00161
375	0.00189
376	0.00222
377	0.00429
378	0.01661
379	0.06098
380	0.06418
381	0.00069
382	0.02137
383	0.00209
384	0.00264
385	0.00376
386	0.24570
387	0.07962
388	0.41011
389	0.01521
390	0.00106
391	0.04826

實例	IC_{50} MAGL [μM]
392	0.00659
393	0.00120
394	0.00149
395	0.00128
396	0.00477
397	0.00242
398	0.00240
399	0.00263
400	0.00117
401	0.0004
402	0.00095
403	0.00075
404	0.00029
405	0.00057
406	0.00175
407	0.00924
408	0.00146
409	0.00482
410	0.00014
411	0.00029
412	0.04217
413	0.00034
414	0.0381
415	0.00443
416	0.01328
417	0.0062
418	0.19189
419	0.0005
420	0.00002
421	0.05045
422	0.01432
423	0.00111

實例	IC_{50} MAGL [μM]
424	0.00046
425	0.00222
426	0.27444
427	0.00133
428	0.00031
429	0.01183
430	0.00522
431	0.00039
432	0.00345
433	0.00090
434	0.00552
435	0.00395
436	0.03227
437	0.03957
438	0.00346
439	0.00422
440	0.10944
441	0.41378
442	0.73524
443	0.00247
444	0.00325
445	0.00024
446	0.00171
447	0.10126
448	0.00820
449	0.00045
450	0.00024
451	0.00152
452	0.41268
453	0.00173
454	0.12887
455	0.00710

實例	IC_{50} MAGL [μM]
456	0.00888
457	0.00031
458	0.02279
459	0.00002
460	0.00264
461	0.00100
462	0.00309
463	0.00056
464	0.00007
465	0.11387
466	0.02286
467	0.00033
468	0.00250
469	0.00112
470	0.00508
471	0.02026
472	0.01774
473	0.06785
474	0.00459
475	0.00008
476	0.00241
477	0.00008
478	0.00159
479	0.00018
480	0.01209
481	0.00106
482	0.00339
483	0.00213
484	0.08920
485	0.06451
486	0.01059
487	0.00982

實例	IC_{50} MAGL [μM]
488	0.11077
489	0.07529
490	0.00005
491	0.00034
492	0.00384
493	0.95577
494	0.00369
495	0.13980
496	0.03697
497	0.02227
498	0.19494
499	0.00346
500	0.00948
501	0.00092
502	0.26175
503	0.00069
504	0.00104
505	0.00130
506	0.00012
507	0.00584
508	0.00666
509	0.00516
510	0.02043
511	0.02083
512	0.00067
513	0.03186
514	0.00047
515	n.a.
516	0.00017
517	0.00015
518	0.00022
519	0.01392

實例	IC_{50} MAGL [μM]
520	0.00223
521	0.07862
522	0.00005
523	0.00053
524	0.00140
525	0.00708
526	0.00460
527	0.00098
528	0.49728
529	0.00031
530	0.01394
531	0.00753
532	0.00021
533	0.00557
534	0.00542
535	0.00065
536	0.00393
537	0.23732
538	0.00393
539	0.00925
540	0.00005
541	1.10980
542	0.08185
543	0.00002
544	0.00872
545	0.04690
546	0.13999
547	0.00586
548	0.00085
549	0.00066
550	0.00981
551	0.00018

實例	IC_{50} MAGL [μM]
552	0.02622
553	0.00455
554	0.00056
555	0.00034
556	0.00045
557	0.01241
558	0.00060
559	0.00046
560	0.00125
561	1.45428
562	0.00020
563	0.01273
564	0.00086
565	0.00104
566	0.01465
567	2.01026
568	0.40849
569	0.00009
570	0.03583
571	0.00055
572	0.18421
573	0.90405
574	0.06540
575	0.00402
576	0.08506
577	0.25053
578	0.00051
579	0.02396
580	0.67908
581	0.00222
582	0.16749
583	0.29510

實例	IC_{50} MAGL [μM]
584	0.00048
585	0.00006
586	0.00547
587	0.00240
588	0.04041
589	0.00059
590	0.00034
591	0.00364
592	0.00138
593	0.00136
594	0.00002
595	0.00363
596	0.35747
597	0.13537
598	0.00189
599	0.00084
600	0.00425
601	0.02639
602	0.00011
603	0.03441
604	0.00689
605	0.00086
606	0.00517
607	0.00008
608	0.00361
609	0.00832
610	0.00040
611	0.00068
612	0.00013
613	0.00091
614	0.00549
615	0.00165

實例	IC_{50} MAGL [μM]
616	0.00101
617	0.00816
618	0.09511
619	0.00079
620	0.18714
621	0.00362
622	0.00063
623	0.01263
624	0.00821
625	0.00875
626	0.05645
627	0.00005
628	0.14945
629	0.00145
630	0.00136
631	0.01072
632	0.01232
633	1.30680
634	0.10422
635	0.94980
636	0.00003
637	0.00744
638	0.00052
639	0.00021
640	0.04367
641	0.06744
642	0.02751
643	0.00667
644	0.00022
645	0.00654
646	0.42352
647	0.00097

實例	IC_{50} MAGL [μM]
648	1.50441
649	0.00012
650	0.00974
651	0.00948
652	0.00019
653	0.00100
654	0.00004
655	0.55728
656	0.03974
657	0.01723
658	0.41223
659	0.04091
660	0.00079
661	0.02194
662	0.01192
663	0.01306
664	0.00274
665	0.00023
666	0.00220
667	0.00009
668	0.00975
669	0.00065
670	0.00100
671	0.00555
672	0.00831
673	0.00200
674	0.00808
675	0.00876
676	0.00294
677	0.01297
678	0.03388
679	0.00015

實例	IC_{50} MAGL [μM]
680	0.00171
681	0.00741
682	0.03837
683	0.00021
684	0.00433
685	0.00096
686	0.01424
687	0.05412
688	0.00896
689	0.09676
690	0.00061
691	0.00016
692	0.02006
693	0.02454
694	0.23628
695	0.04378
696	0.04220
697	0.00265
698	0.05587
699	0.00034
700	0.00256
701	0.06439
702	0.25501
703	0.00263
704	0.00030
705	0.00057
706	0.28006
707	0.00244
708	0.00263
709	0.02426
710	0.00261
711	0.00020

實例	IC_{50} MAGL [μM]
712	0.49721
713	0.00342
714	0.03003
715	0.00045
716	0.02919
717	0.08378
718	0.54956
719	0.06893
720	0.00026
721	0.54401
722	0.05707
723	0.00137
724	0.00380
725	0.04657
726	0.00010
727	0.00268
728	0.00419
729	0.00009
730	0.00201
731	0.00018
732	0.00618
733	0.02953
734	0.56767
735	0.00234
736	0.00165
737	0.01203
738	0.32766
739	0.00126
740	0.00132
741	0.00015
742	0.00218
743	0.01316

實例	IC_{50} MAGL [μM]
744	0.01363
745	0.00637
746	0.00864
747	0.00009
748	0.03720
749	0.00025
750	0.44451
751	0.00066
752	0.00029
753	1.48771
754	0.00043
755	0.00061
756	0.09850
757	0.00377
758	0.14514
759	0.01103
760	0.00609
761	0.14702
762	0.03573
763	0.02709
764	0.00108
765	0.00449
766	0.00283
767	0.00407
768	0.00008
769	0.01177
770	0.00023
771	0.00702
772	0.00005
773	0.00131
774	0.00794
775	0.00201

實例	IC_{50} MAGL [μM]
776	0.00590
777	0.00127
778	0.00099
779	0.00836
780	0.00337
781	0.00093
782	0.01779
783	0.03367
784	0.00518
785	0.00039
786	0.00801
787	0.00120
788	0.02247
789	0.40408
790	0.00968
791	0.01763
792	0.00198
793	0.00007
794	0.00103
795	0.03335
796	0.00117
797	0.00931
798	0.00240
799	1.33220
800	0.55397
801	0.00816
802	0.00018
803	0.00139
804	0.00716
805	0.00473
806	0.00972
807	0.47846

實例	IC_{50} MAGL [μM]
808	0.00029
809	0.00034
810	0.00114
811	0.00043
812	0.00030
813	0.00018
814	0.06028
815	0.00060
816	0.00161
817	0.18026
818	0.00059
819	0.00659
820	0.00077
821	0.00200
822	0.00088
823	0.00021
824	0.01033
825	0.00437
826	0.00056
827	0.02119
828	0.42342
829	0.03844
830	0.03647
831	1.21706
832	0.00239
833	0.00039
834	0.00006
835	0.00237
836	0.00008
837	0.70708
838	0.10159
839	0.00027

實例	IC_{50} MAGL [μM]
840	0.00291
841	0.01064
842	0.13335
843	0.00107
844	0.00071
845	0.00983
846	0.00078
847	0.00053
848	0.00067
849	0.00007
850	0.01370
851	0.00023
852	0.00006
853	0.00001
854	n.a.
855	n.a.
856	0.00041
857	0.00002
858	0.00002
859	0.00019
860	0.00290
861	0.05963
862	0.00157
863	0.04425
864	0.01433
865	0.01937
866	0.01913
867	0.00010
868	0.00141
869	0.11526
870	0.82063
871	0.34151

實例	IC_{50} MAGL [μM]
872	1.04072
873	0.00067
874	0.00280
875	0.00033
876	0.80626
877	0.01521
878	0.01834
879	0.30034
880	0.83210
881	0.67020
882	0.00182
883	0.00039
884	0.00147
885	0.35177
886	0.00638
887	0.00598
888	0.00285
889	0.00274
890	0.00122
891	0.03398
892	0.01235
893	0.09516
894	0.07745
895	0.02353
896	0.20853
897	0.30840
898	0.21789
899	0.10025
900	0.02526
901	0.13574
902	3.11152
903	0.12542

實例	IC_{50} MAGL [μM]
904	0.15918
905	0.00592
906	0.00561
907	0.04313
908	0.05657
909	0.00051
910	0.00423
911	0.00003
912	0.00007
913	0.00044
914	0.00027
915	0.24121
916	0.03970
917	0.23725
918	0.96382
919	1.19930
920	0.00402
921	0.03145
922	0.32604
923	0.73068
924	0.04924
925	0.07918
926	0.00658
927	0.00251
928	0.00253
929	0.00385
930	0.00039
931	0.00135
932	0.01298
933	0.00063
934	0.00444

實例	IC_{50} MAGL [μM]
935	0.00704
936	0.13773
937	0.00158
938	0.00029
939	0.00341
940	0.00058
941	0.00004
942	0.00132
943	0.00009
944	0.00096
945	0.00007
946	0.00105
947	0.00912
948	0.00235
949	0.00016
950	0.00303
951	0.00028
952	0.00174
953	0.01118
954	0.00142
955	0.02311
956	0.00148
957	0.09734
958	0.15167
959	0.00744
960	0.00516
961	0.00121
962	0.00441
963	0.00395
964	0.00044
965	0.00003

實例	IC_{50} MAGL [μM]
966	0.00014
967	0.00018
968	0.00005
969	0.00042
970	0.00016
971	0.00277
972	0.08109
973	0.00027
974	0.00617
975	1.55107
976	1.78969
977	2.58237
978	2.20944
979	2.94208
980	2.52402
981	1.77492
982	4.96882
983	2.18111
984	2.76929
985	2.99369
986	2.35814
987	2.06069
988	2.06658
989	0.00005
990	0.00059
991	0.00203
992	0.00016
993	0.00080
994	0.00006
995	0.00274
996	0.00060

【0364】在一個態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽類或酯類，其中該等式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽類或酯類具有低於 25 μM，較佳低於 10 μM，更佳低於 5 μM 之 MAGL 抑制之 IC_{50}，其如本文所述之 MAGL 分析中所量測。

【0365】在一個實施例中，如本文所述之式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽類或酯類具有 0.000001 μM 與 25 μM 之間的 IC_{50}（MAGL抑制）值，特定化合物具有 0.000005 μM 與 10 μM 之間的 IC_{50} 值，其他特定化合物具有 0.00005 μM 與 5 μM 之間的 IC_{50} 值，如本文所述之 MAGL 分析中所量測。

【0366】使用本發明之化合物

【0367】本發明之化合物可用作治療或預防與單醯基甘油脂肪酶 (MAGL) 相關的各種疾病及病症的藥物。

【0368】因此，在一個態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【0369】在一進一步方面中，本發明提供如本文所揭示之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於抑制哺乳動物單酸甘油脂肪酵素之方法。

【0370】在進一步之態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防哺乳動物之與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症。

【0371】在進一步之態樣中，本發明提供一種用於治療或預防哺乳動物之與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症之方法，該方法包含將治療有效量之如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該哺乳動物。

【0372】在進一步之態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽在製備藥物中的用途，該藥物用於治療或預防哺乳動物之與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症。

【0373】在進一步之態樣中，本發明提供如本文所述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防哺乳動物之與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症的用途。

【0374】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症係選自神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙及發炎性腸病。

【0375】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症係選自多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病、肌肉萎縮性側索硬化症、外傷性腦損傷、神經毒性、中風、癲癇、焦慮、偏頭痛、抑鬱、肝細胞癌、結腸癌症形成 (colon carcinogenesis)、卵巢癌、神經病性疼痛 (neuropathic pain)、化學療法誘發的神經病變、急性疼痛、慢性疼痛、與疼痛相關的痙攣、腹痛、與腸躁症候群相關的腹痛、內臟疼痛及發炎性腸病。

【0376】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症係選自哺乳動物之神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙及發炎性腸病。

【0377】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症係選自哺乳動物之多發性硬化症、阿滋海默症及帕金森病。

【0378】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症為多發性硬化症。

【0379】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症係選自神經發炎及神經退化性疾病。

【0380】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症為神經退化性疾病。

【0381】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症為癌症。

【0382】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症為發炎性腸病。

【0383】在一個實施例中，該等與單醯基甘油脂肪酶相關的疾病或病症為疼痛。

【0384】醫藥組成物及投予

【0385】在一個態樣中，本發明提供了一種醫藥組成物，其包含如本文中所述之式 (I) 化合物和治療惰性載劑。

【0386】在一個實施例中，係提供根據實例 941 或 942 之醫藥組成物。

【0387】式 (I) 化合物及其醫藥上可接受的鹽和酯可用以作為藥物（例如以藥物製劑的形式）。藥物製劑可以內部投予，諸如口服（例如以錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬和軟明膠膠囊、溶液、乳劑或懸浮液的形式）、鼻內（例如以鼻噴霧劑的形式）或直腸（例如以栓劑的形式）。但是，投予亦可以腸胃外進行，諸如肌肉內或靜脈內（例如以注射溶液的形式）。

【0388】式 (I) 化合物及其醫藥上可接受的鹽和酯可與藥學上惰性、無機或有機佐劑加工以製造錠劑、包衣錠、糖衣錠、及硬明膠膠囊。可例如使用乳

糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等作為錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之此等佐劑。

【0389】軟明膠膠囊之適合佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

【0390】用於產生溶液及糖漿之適合佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

【0391】注射溶液之適合佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

【0392】栓劑之適合佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

【0393】此外，藥物製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、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類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0394】劑量可在較寬界限內改變且當然將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在口服投予之情況下，分成較佳 1 至 3 個獨立劑量（其可由例如相同量組成）的約 0.1 mg 至 20 mg/kg 體重，較佳約 0.5 mg 至 4 mg/kg 體重（例如約 300 mg/個體）之每日劑量應為適當的。然而，應清楚，當顯示有所指示時，可超出本文中給出之上限。

【0395】實例

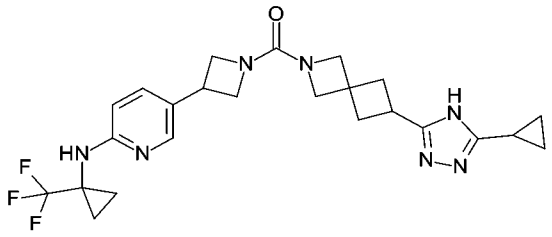
【0396】藉由參照以下實例將更充分地理解本發明。然而，申請專利範圍不應被解釋為限於實例的範圍。

【0397】 如果製備例為鏡像異構物的混合物，則純鏡像異構物可藉由本文所述方法或熟習本技術領域者已知的方法分離，諸如手性層析法（例如，手性 SFC）或結晶。

【0398】 如果沒有另外說明，所有反應實例和中間體均在氬氣環境下製備。

【0399】 ***實例 1***

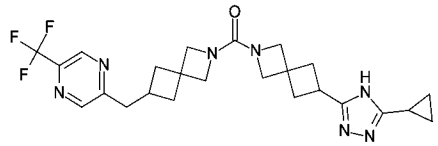
【0400】 **[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮**



【0401】 向冷卻至 0°C 的 6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 三氟乙酸 (**A.1**) (35 mg, 0.110 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (0.700 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (154 µL, 0.880 mmo)，之後添加雙(1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (19.0 mg, 0.115 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘以產生 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-(1,2,4-三唑-1-基)甲酮中間體。將 [5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-[1-(三氟甲基)環丙基]胺 4-甲基苯磺酸 (**B.190**) (69.5 mg, 0.115 mmol) 添加至反應混合物中，然後將其在 50°C 攪拌 18 小時。粗反應混合物直接進行反相 HPLC 純化，以得到 21.4 mg 所需產物。MS (ESI): m/z = 488.3 $[M+H]^+$

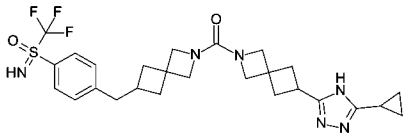
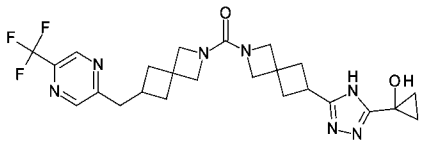
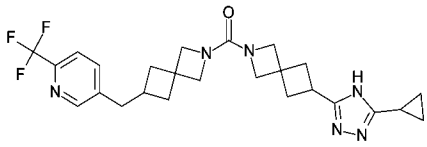
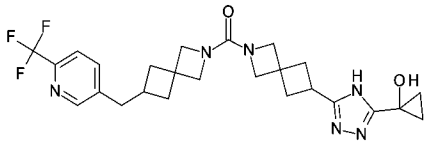
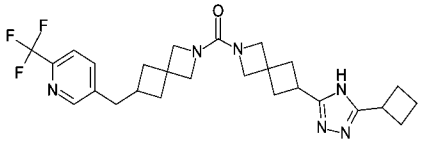
【0402】 ***實例 3***

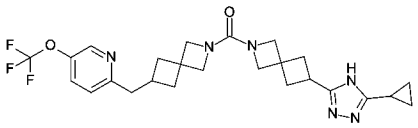
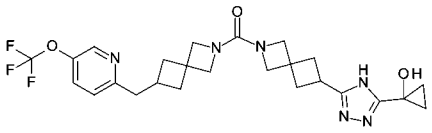
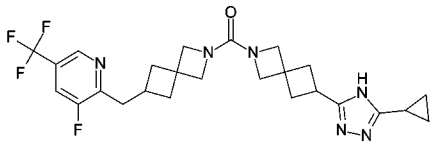
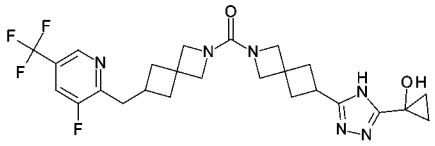
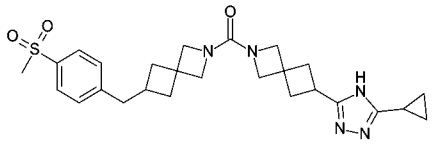
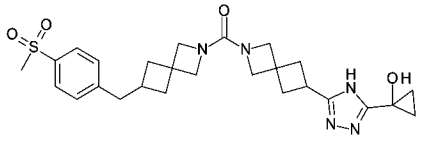
【0403】 **[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮**

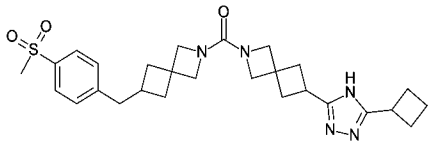
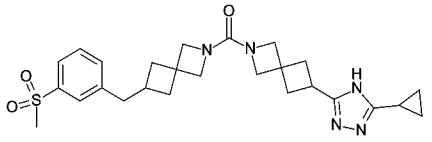
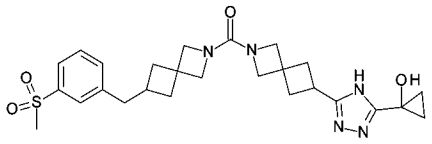
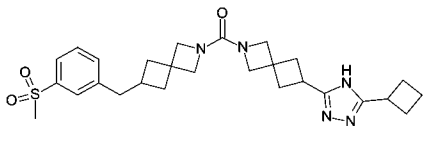
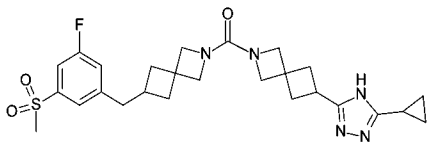
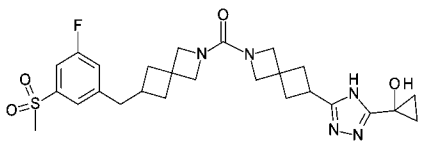


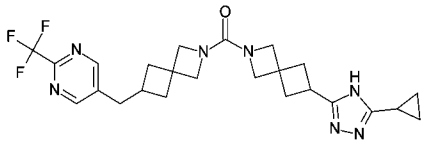
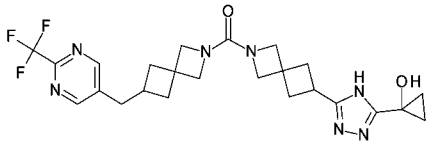
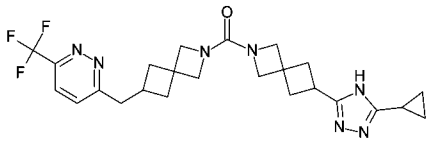
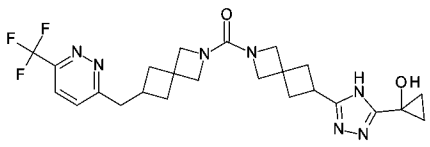
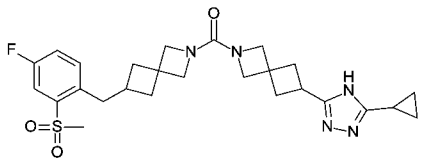
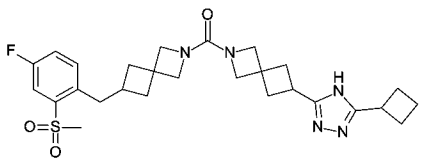
【0404】 向冷卻至 0°C 的 6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸 (**B.4**) (12.0 g, 27.9 mmol) 在乙腈 (114 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (18.0 g, 24.4 mL, 140 mmol)，之後添加雙(1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (4.82 g, 29.3 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。將 6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸 (**A.1**) (11.1 g, 34.9 mmol) 添加至反應混合物中，然後將其在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，將粗殘餘物溶解於 250 mL 乙酸乙酯中並用 125 mL 飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌。收集有機相，並將水相用 250mL 乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾以得到粗殘餘物，該粗殘餘物藉由急速層析法 (庚烷與溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) 的溶析液混合物 (10% 至 80%)) 純化，以得到黃色膠狀物 (11.5 g)，其藉由 SFC 進一步純化，以得到白色固體狀標題化合物 (9.12 g，66%)。MS (ESI): m/z = 488.4 $[M+H]^+$

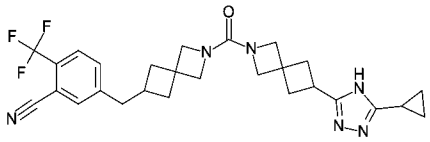
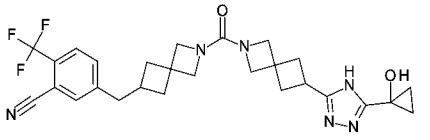
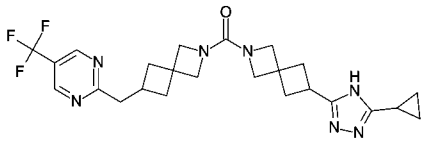
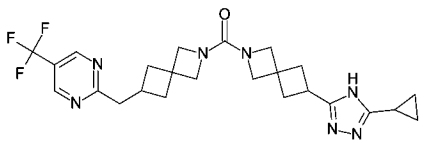
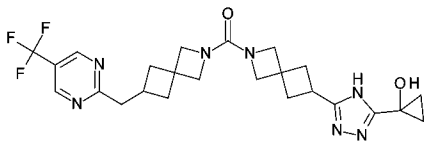
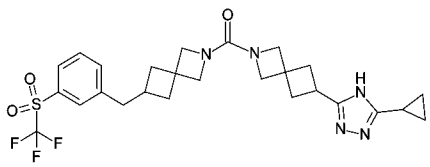
【0405】 與實例 1 及實例 3 類似，下表中之實例係使用相應之建構單元 A.X 及 B.X 產生。在一些情況下 (標有 *)，反應使用經分離之 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-(1,2,4-三唑-1-基)甲酮中間體進行。在一些情況下，可以使用 TEA 代替 DIPEA，並且 DMF 與 ACN 可以作為溶劑互換使用。

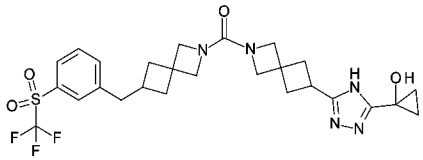
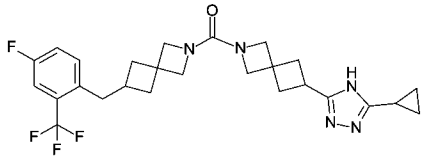
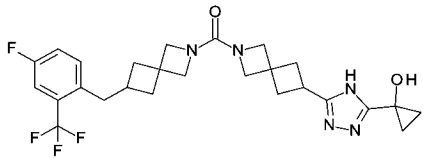
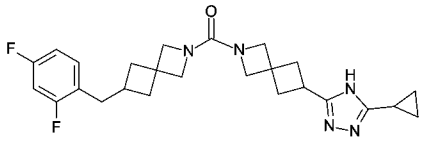
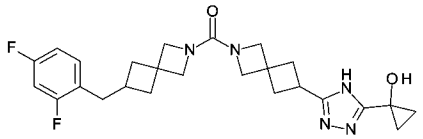
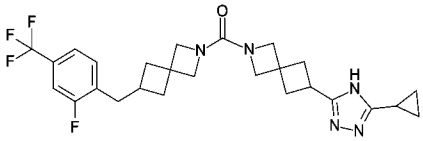
實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
2		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.2	549.4 $[M+H]^+$
4		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.4	504.3 $[M+H]^+$
5		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.3	487.2 $[M+H]^+$
6		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.3	503.3 $[M+H]^+$
7		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.3 及 B.3	501.3 $[M+H]^+$

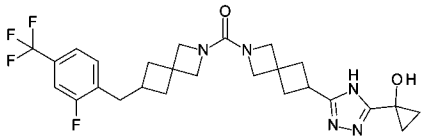
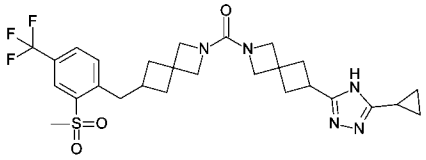
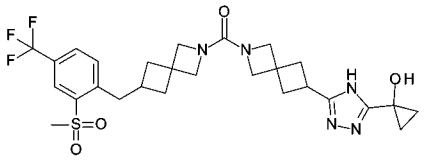
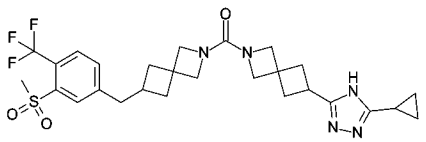
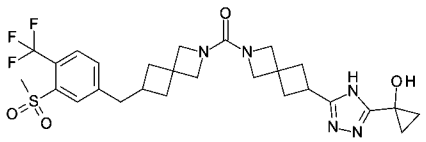
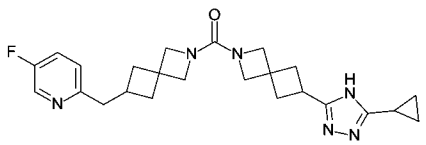
8		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.5	503.4 $[M+H]^+$
9		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.5	519.3 $[M+H]^+$
10		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.6	521.3 $[M+H]^+$
11		[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.6	505.3 $[M+H]^+$
12		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.7	496.3 $[M+H]^+$
13		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.7	512.3 $[M+H]^+$

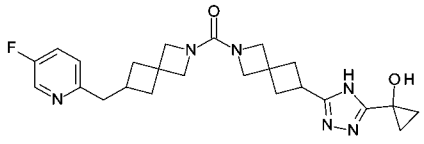
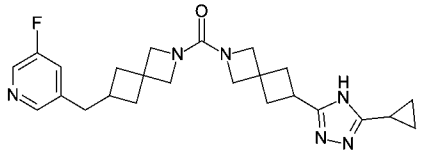
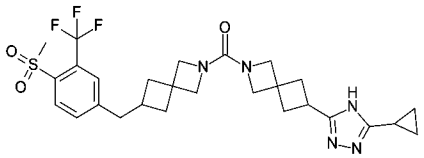
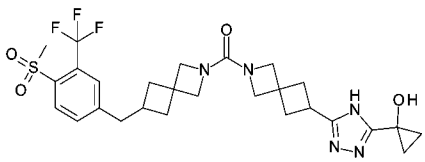
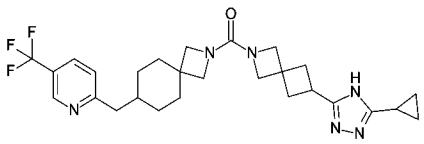
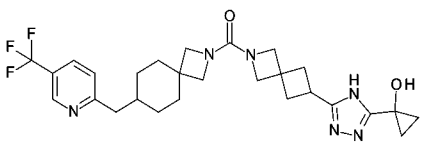
14		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.3 及 B.7	510.3 $[M+H]^+$
15		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.8	496.3 $[M+H]^+$
16		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.8	512.3 $[M+H]^+$
17		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.3 及 B.8	510.3 $[M+H]^+$
18		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.9	514.4 $[M+H]^+$
19		[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.9	530.4 $[M+H]^+$

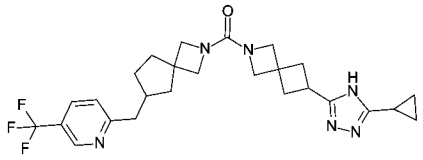
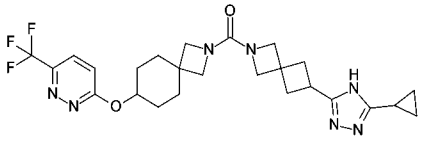
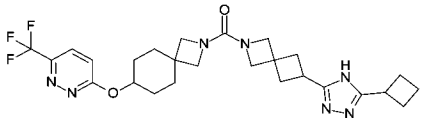
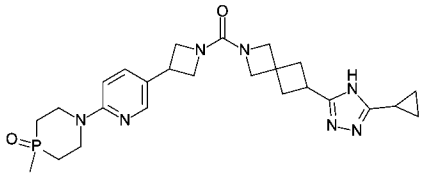
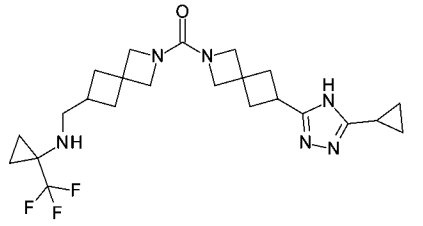
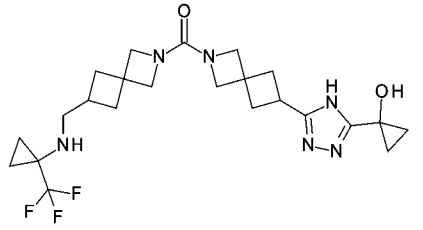
20		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.10	488.3 $[M+H]^+$
21		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.10	504.3 $[M+H]^+$
22		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒哄-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.11	488.3 $[M+H]^+$
23		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒哄-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.11	504.3 $[M+H]^+$
24		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.12	514.3 $[M+H]^+$
25		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.3 及 B.12	528.3 $[M+H]^+$

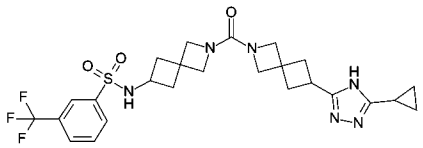
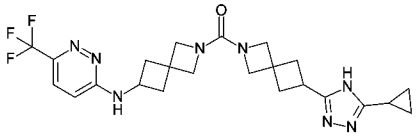
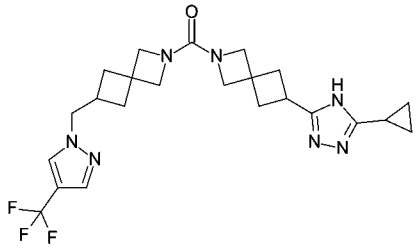
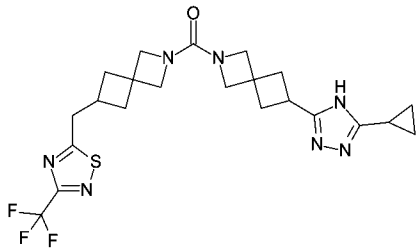
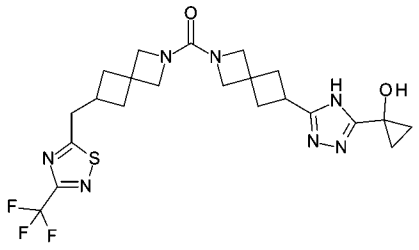
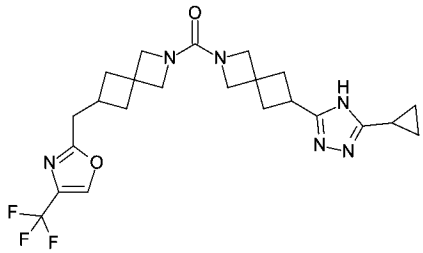
26		5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.13	511.4 $[M+H]^+$
27		5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.2 及 B.13	527.3 $[M+H]^+$
28		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.14	488.4 $[M+H]^+$
29		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.15	453.4 $[M+H]^+$
30		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.15	469.3 $[M+H]^+$
31		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.16	550.2 $[M+H]^+$

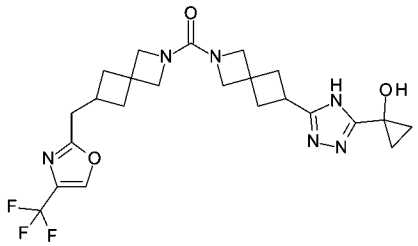
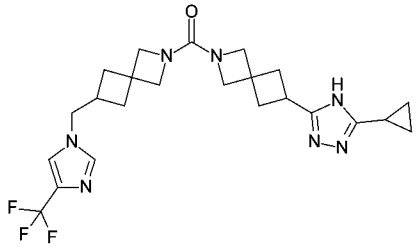
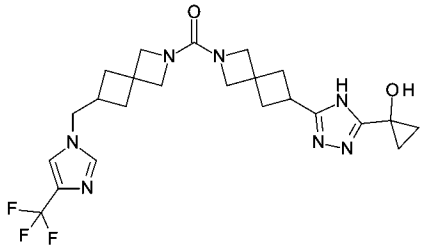
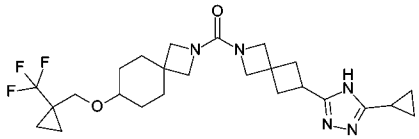
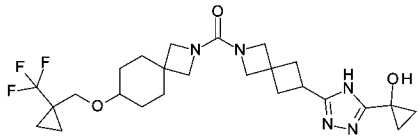
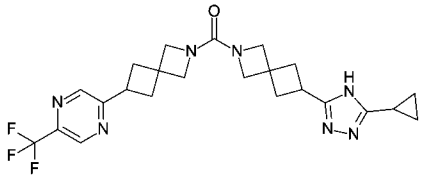
32		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.16	566.3 $[M+H]^+$
33		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.17	504.3 $[M+H]^+$
34		[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.17	520.3 $[M+H]^+$
35		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.18	454.3 $[M+H]^+$
36		[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.18	470.3 $[M+H]^+$
37		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.19	504.3 $[M+H]^+$

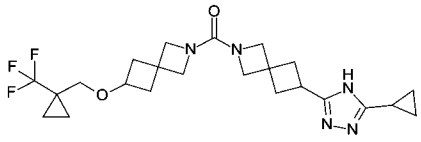
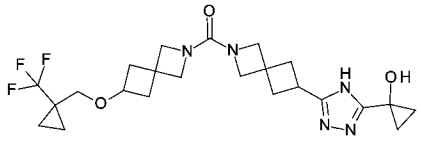
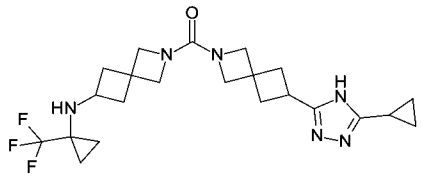
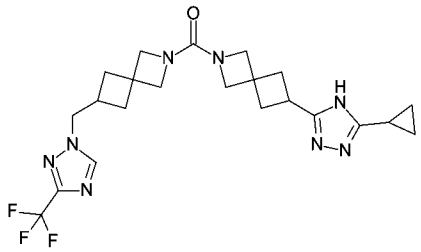
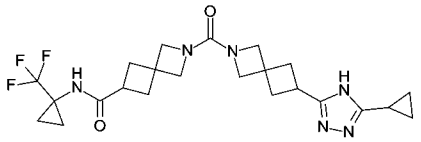
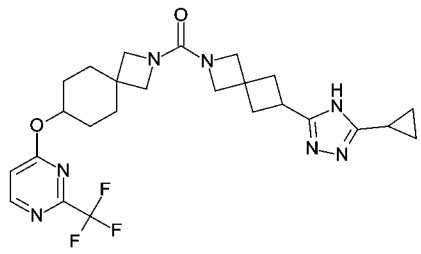
38		[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.19	520.3 $[M+H]^+$
39		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.20	564.4 $[M+H]^+$
40		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.20	580.4 $[M+H]^+$
41		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.21	564.4 $[M+H]^+$
42		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.21	580.4 $[M+H]^+$
43		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.22	437.3 $[M+H]^+$

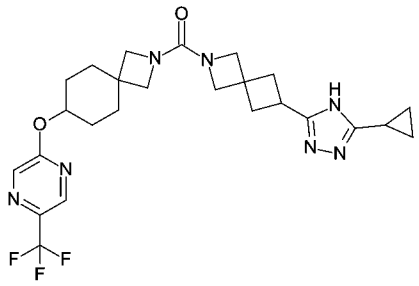
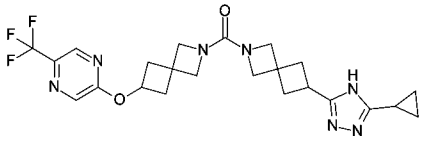
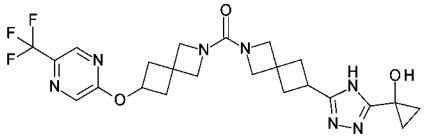
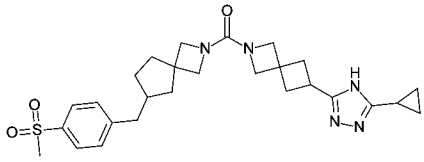
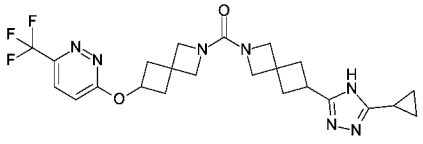
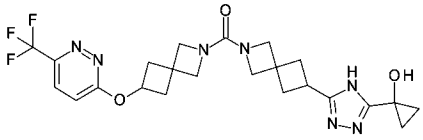
44		[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.22	453.3 $[M+H]^+$
45*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.23	437.4 $[M+H]^+$
46		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.24	564.4 $[M+H]^+$
47		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.24	580.4 $[M+H]^+$
48		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.25	515.3 $[M+H]^+$
49		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.25	531.3 $[M+H]^+$

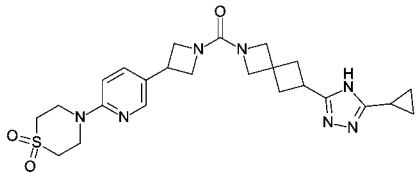
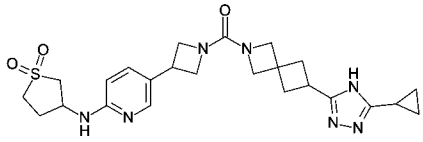
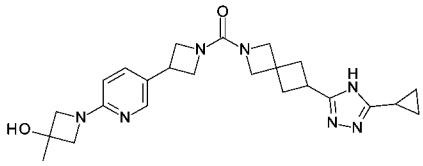
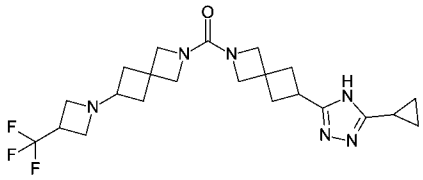
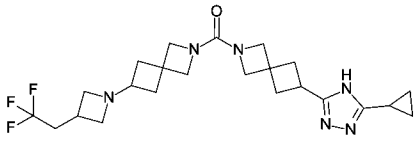
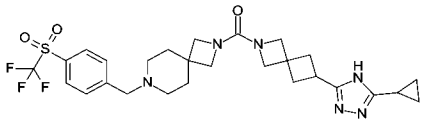
50		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.26	501.4 $[M+H]^+$
51		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.27	518.4 $[M+H]^+$
52		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.3 及 B.27	532.4 $[M+H]^+$
53		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-甲基-4-側氧-1,4λ⁵-氮雜磷雜環己烷-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.192	496.3 $[M+H]^+$
54*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.29	465.4 $[M+H]^+$
55		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.29	481.3 $[M+H]^+$

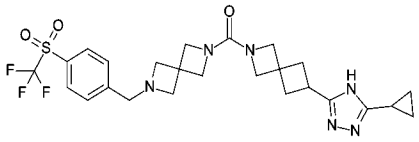
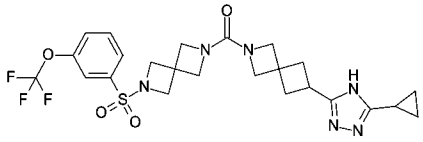
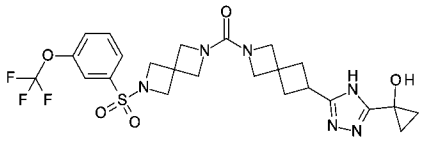
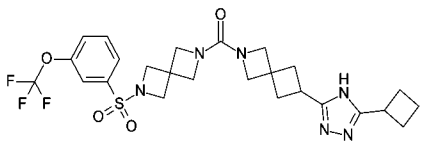
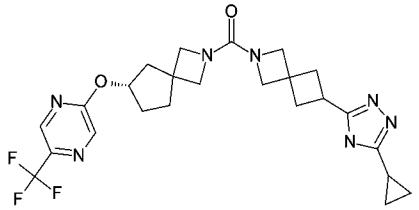
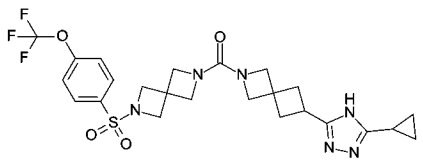
56		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.30	551.3 $[M+H]^+$
57		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.31	489.3 $[M+H]^+$
58		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.32	398.3 $[M+H]^+$
59		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.34	494.4 $[M+H]^+$
60		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.34	510.4 $[M+H]^+$
61		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.35	477.4 $[M+H]^+$

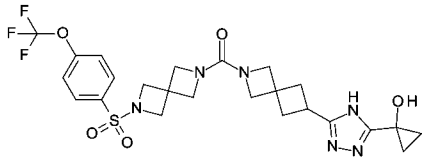
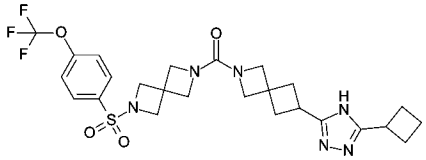
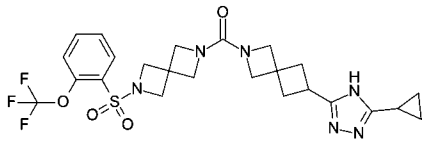
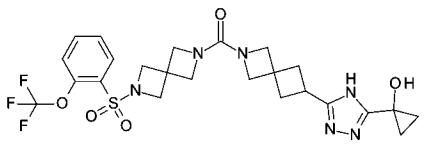
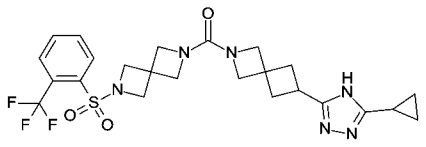
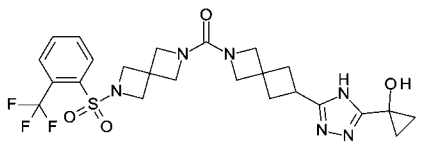
62		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.35	493.5 $[M+H]^+$
63		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.36	476.5 $[M+H]^+$
64		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.36	492.5 $[M+H]^+$
65		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.37	494.4 $[M+H]^+$
66		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.37	510.3 $[M+H]^+$
67		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.38	474.2 $[M+H]^+$

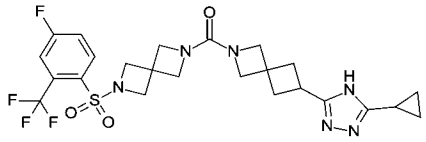
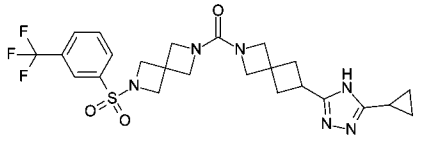
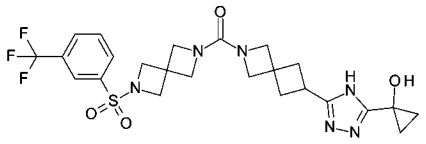
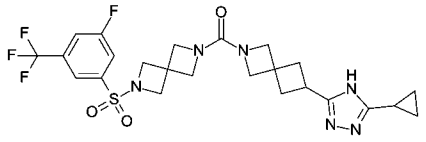
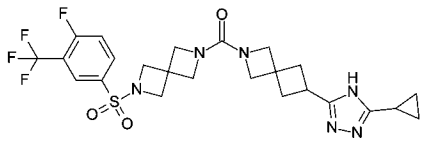
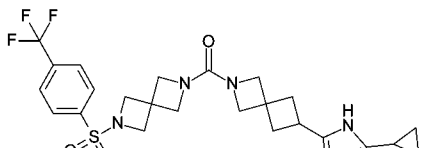
68*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.39	466.4 $[M+H]^+$
69		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.39	482.3 $[M+H]^+$
70		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.40	451.2 $[M+H]^+$
71		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.41	477.4 $[M+H]^+$
72*		2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	A.1 及 B.42	479.4 $[M+H]^+$
73		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.43	518.3 $[M+H]^+$

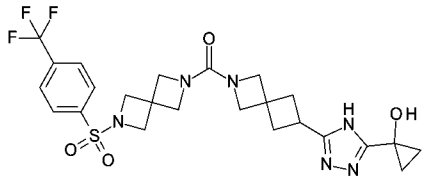
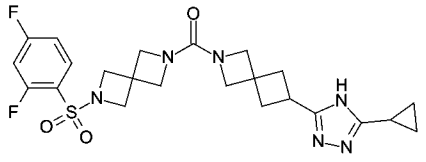
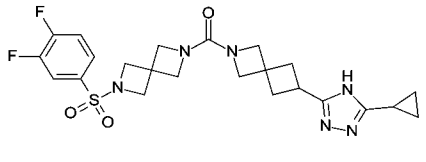
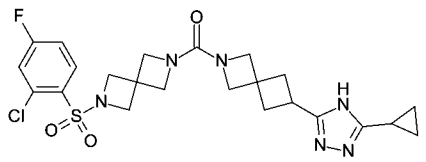
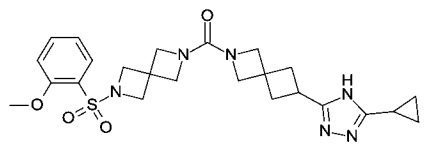
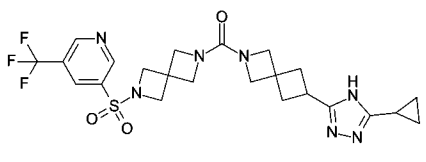
74		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.44	518.4 $[M+H]^+$
75		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.45	490.2 $[M+H]^+$
76		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.45	506.3 $[M+H]^+$
77		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.47	510.4 $[M+H]^+$
78		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)嗒啉-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.48	490.2 $[M+H]^+$
79		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)嗒啉-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.48	506.3 $[M+H]^+$

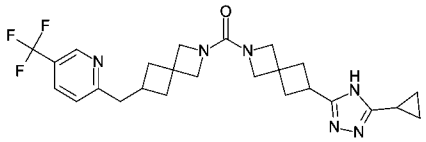
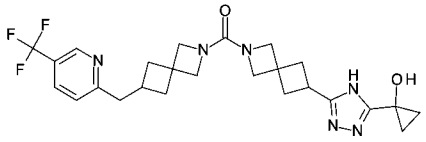
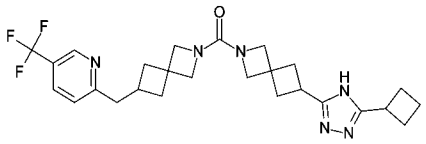
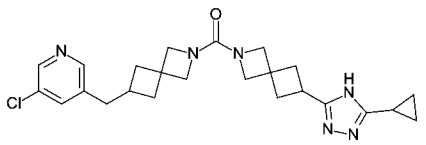
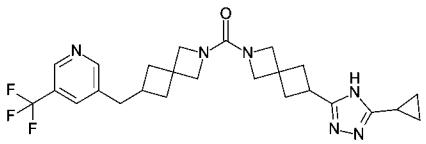
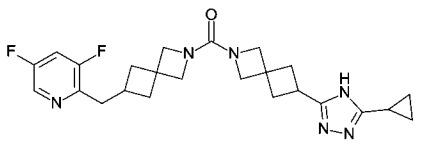
80		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻呫烷-4-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.193	498.4 $[M+H]^+$
81		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(1,1-二側氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.194	498.3 $[M+H]^+$
82		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.195	450.3 $[M+H]^+$
83*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.51	451.4 $[M+H]^+$
84*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(2,2,2-三氟乙基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.52	465.4 $[M+H]^+$
85		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.53	579.3 $[M+H]^+$

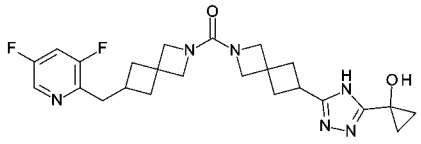
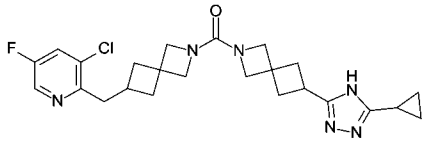
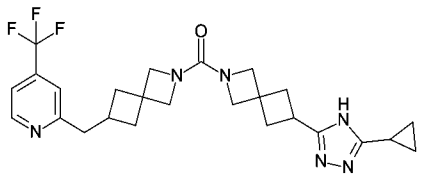
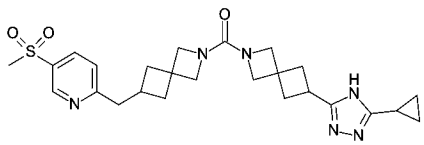
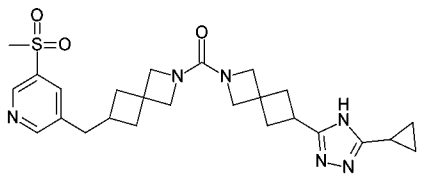
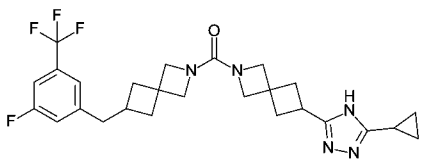
86		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.54	551.2 $[M+H]^+$
87		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.55	553.3 $[M+H]^+$
88		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.55	569.3 $[M+H]^+$
89		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.3 及 B.55	567.3 $[M+H]^+$
90		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.46	504.4 $[M+H]^+$
91*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.56	553.3 $[M+H]^+$

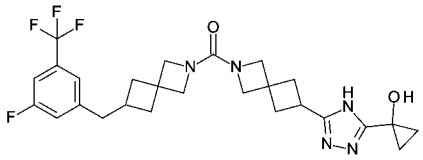
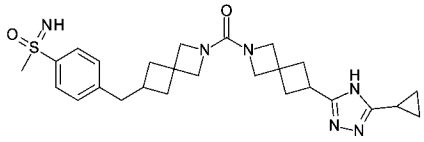
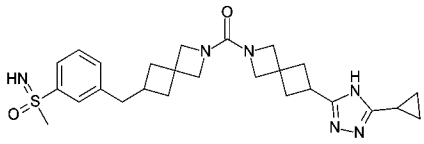
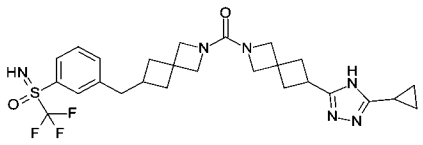
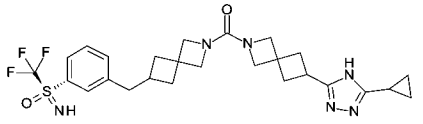
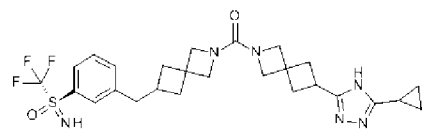
92		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.56	569.3 $[M+H]^+$
93		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.3 及 B.56	567.3 $[M+H]^+$
94		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.57	553.3 $[M+H]^+$
95		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.57	569.3 $[M+H]^+$
96*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.58	537.3 $[M+H]^+$
97		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.58	553.3 $[M+H]^+$

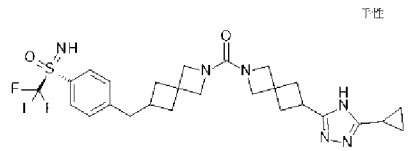
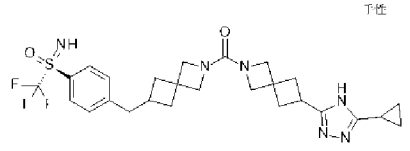
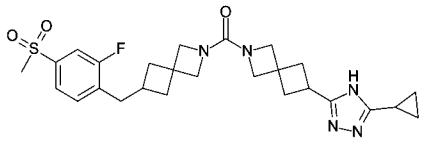
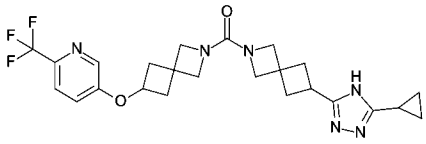
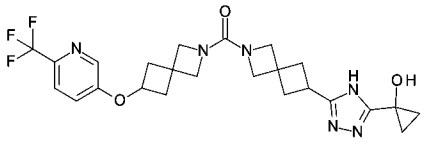
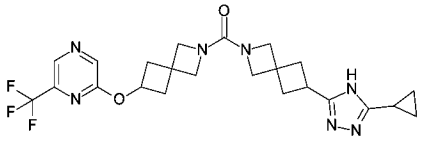
98		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.59	555.3 $[M+H]^+$
99*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.61	536.2 $[M+H]^+$
100		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.61	553.3 $[M+H]^+$
101*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.62	555.4 $[M+H]^+$
102*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.60	555.4 $[M+H]^+$
103*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.63	537.4 $[M+H]^+$

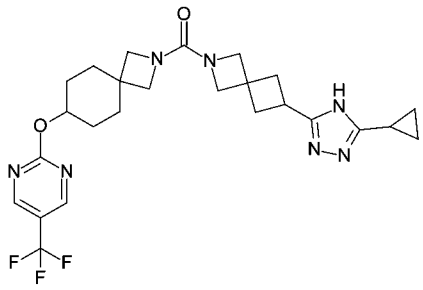
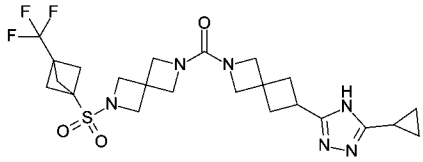
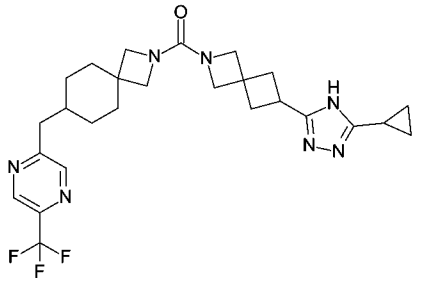
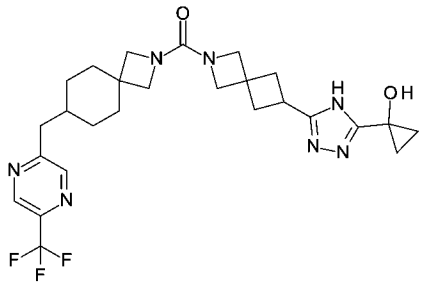
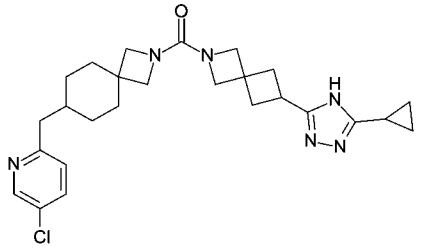
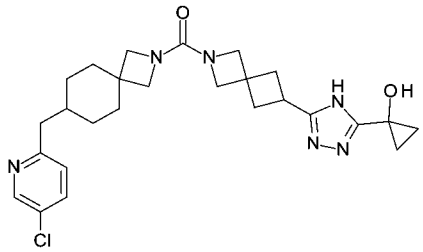
104		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.2 及 B.63	553.3 $[M+H]^+$
105*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.64	505.3 $[M+H]^+$
106*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(3,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.65	505.3 $[M+H]^+$
107		[2-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.66	521.4 $[M+H]^+$
108*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2-甲氧基苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.67	499.4 $[M+H]^+$
109*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.68	538.4 $[M+H]^+$

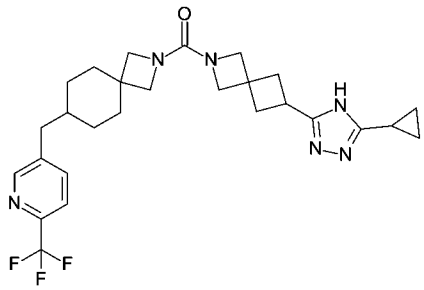
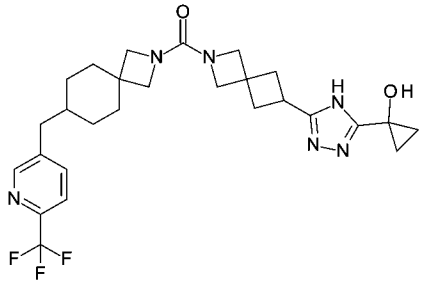
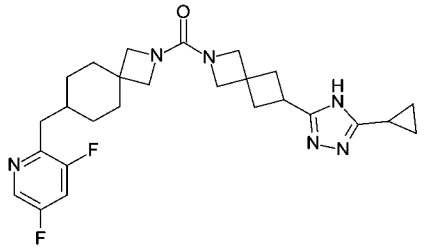
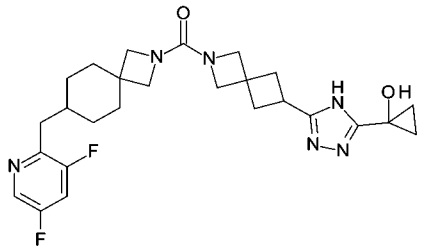
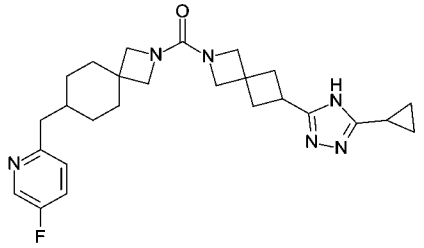
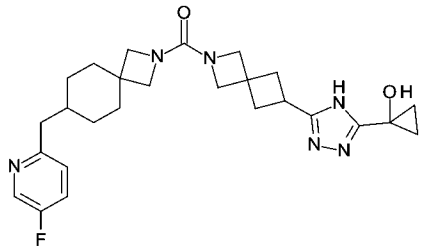
110		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.69	487.4 $[M+H]^+$
111		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.69	503.3 $[M+H]^+$
112		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.3 及 B.69	501.3 $[M+H]^+$
113		[6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.70	453.3 $[M+H]^+$
114		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.71	487.3 $[M+H]^+$
115		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.72	455.4 $[M+H]^+$

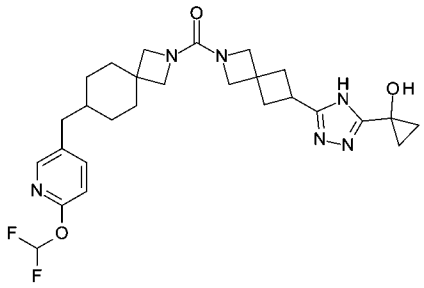
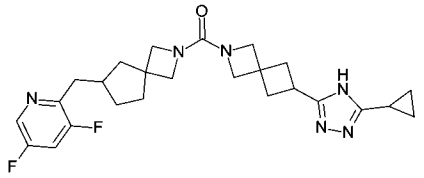
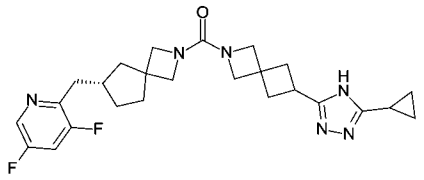
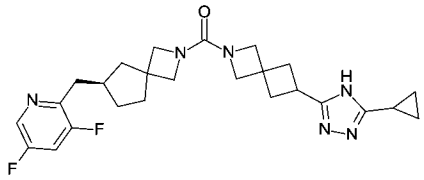
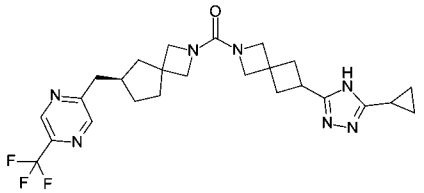
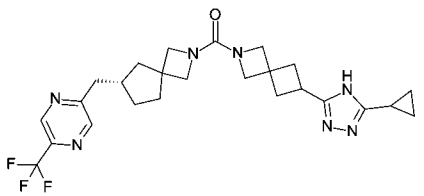
116		[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.72	471.3 $[M+H]^+$
117		[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.73	471.2 $[M+H]^+$
118		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.74	487.3 $[M+H]^+$
119		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.75	497.3 $[M+H]^+$
120		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.76	497.3 $[M+H]^+$
121		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.77	504.3 $[M+H]^+$

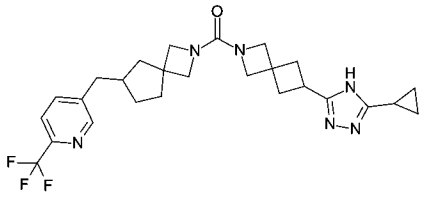
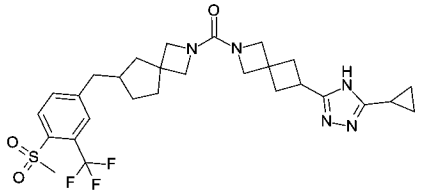
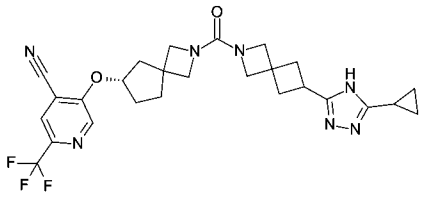
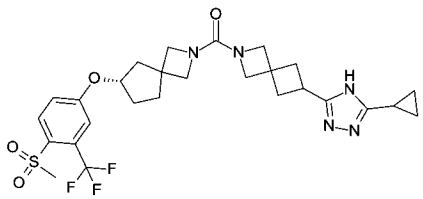
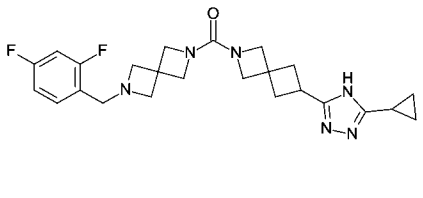
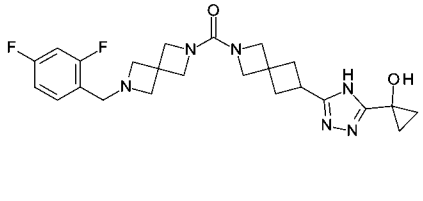
122		[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.77	520.3 $[M+H]^+$
123		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.78	495.3 $[M+H]^+$
124		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.79	495.3 $[M+H]^+$
125		(*外消旋*)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.80	549.4 $[M+H]^+$
126	 (鏡像異構物 1：立體化學的任意分配)	(*S*)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.80 (外消旋實例 125 的手性分離)	549.4 $[M+H]^+$
127	下性  (鏡像異構物 2：立體化學的任意分配)	(*R*)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.80 (外消旋實例 125 的手性分離)	549.4 $[M+H]^+$

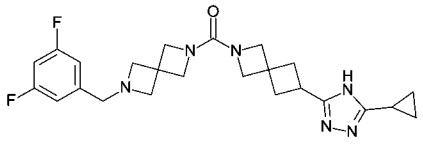
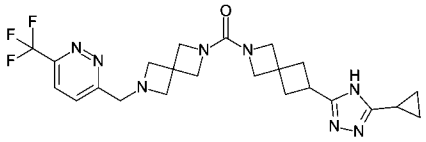
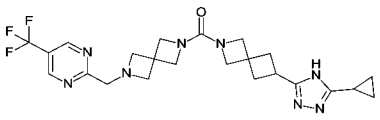
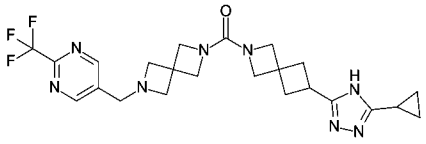
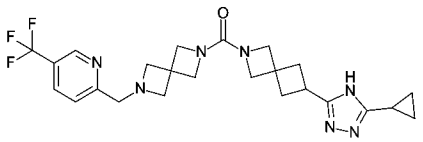
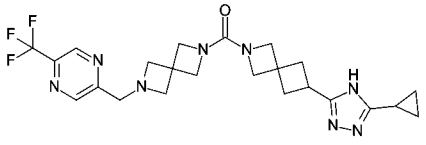
128	 (鏡像異構物 1：立體化學的任意分配)	(R)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.81 (外消旋產物之手性分離)	549.4 $[M+H]^+$
129	 (鏡像異構物 2：立體化學的任意分配)	(S)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.81 (外消旋產物之手性分離)	549.4 $[M+H]^+$
130		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.82	514.3 $[M+H]^+$
131*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.83	489.4 $[M+H]^+$
132		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.83	505.3 $[M+H]^+$
133		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基][6-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.84	490.2 $[M+H]^+$

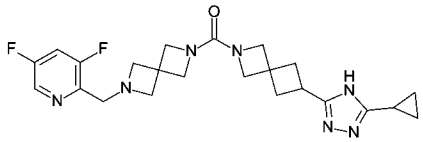
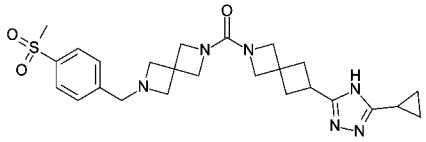
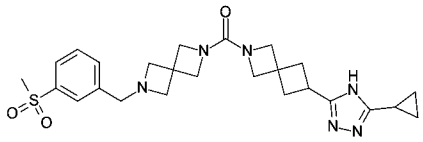
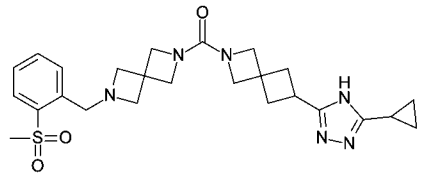
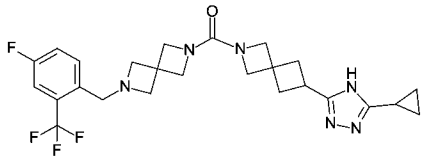
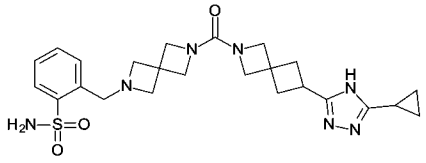
134		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.85	518.3 $[M+H]^+$
135		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.33	527.2 $[M+H]^+$
136		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.86	516.3 $[M+H]^+$
137		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.86	532.3 $[M+H]^+$
138		[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.87	481.3 $[M+H]^+$
139		[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.87	497.3 $[M+H]^+$

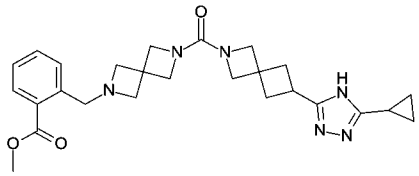
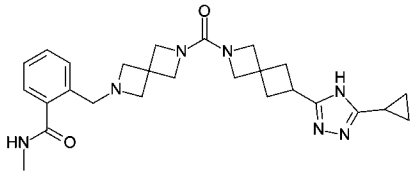
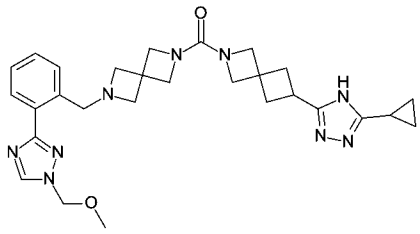
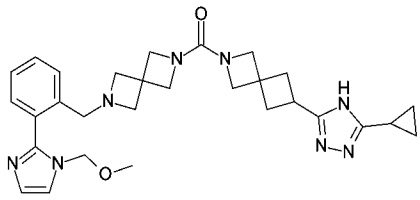
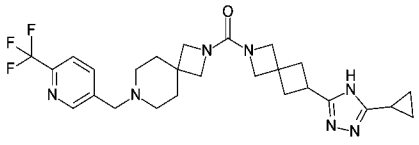
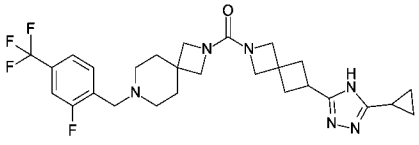
140		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.88	515.4 $[M+H]^+$
141		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.88	531.3 $[M+H]^+$
142		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.89	483.3 $[M+H]^+$
143		[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.89	499.3 $[M+H]^+$
144		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.90	465.3 $[M+H]^+$
145		[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.90	481.3 $[M+H]^+$

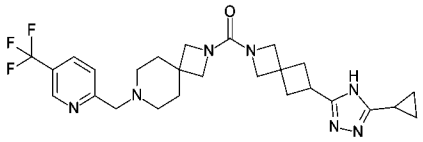
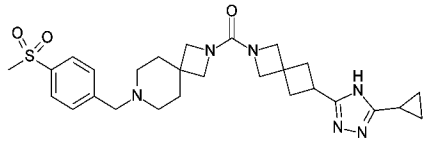
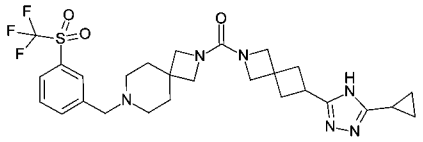
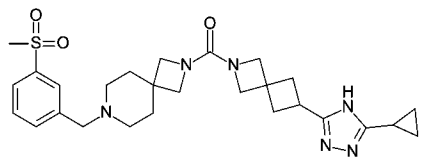
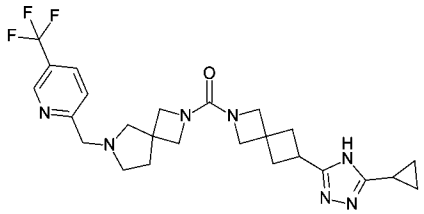
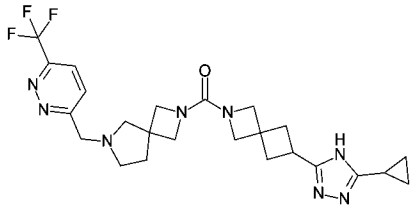
146		[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.91	529.3 $[M+H]^+$
147		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.92	469.4 $[M+H]^+$
148	 (鏡像異構物 1：立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.92 (外消旋實例 147 的手性 SFC 分離)	469.5 $[M+H]^+$
149	 (鏡像異構物 2：立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.92 (外消旋實例 147 的手性 SFC 分離)	469.5 $[M+H]^+$
150	 (立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.93	502.4 $[M+H]^+$
151	 (立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.94	502.4 $[M+H]^+$

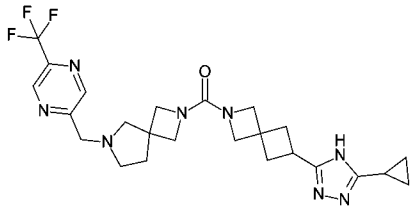
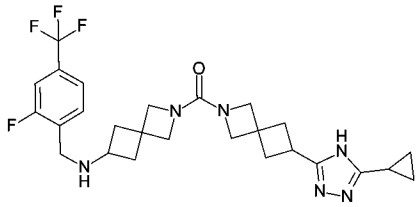
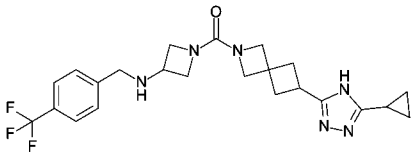
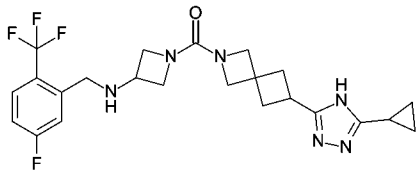
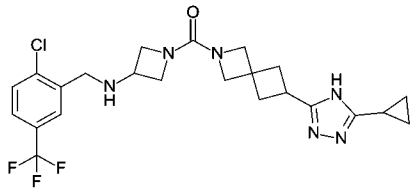
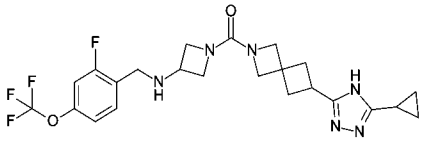
152		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.95	501.4 $[M+H]^+$
153		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.96	578.5 $[M+H]^+$
154		5-[[外消旋-(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈	A.1 及 B.97	528.4 $[M+H]^+$
155		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.98	580.5 $[M+H]^+$
156		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.99	455.4 $[M+H]^+$
157		[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.99	471.3 $[M+H]^+$

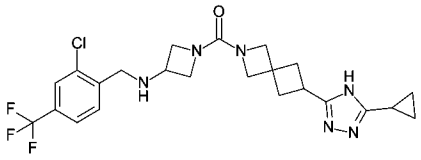
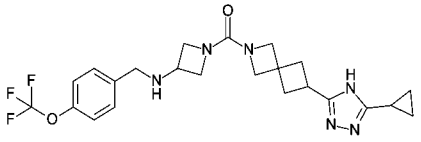
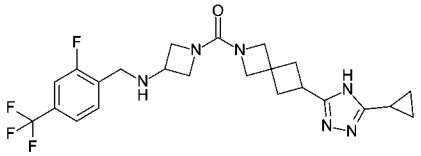
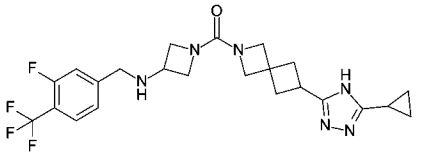
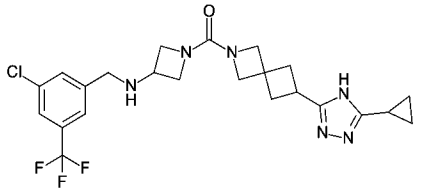
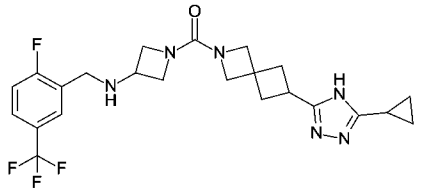
159		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.100	455.4 $[M+H]^+$
160		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.101	489.3 $[M+H]^+$
161		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.102	489.3 $[M+H]^+$
162		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.103	489.3 $[M+H]^+$
163*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.104	488.4 $[M+H]^+$
164		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡呯-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.105	489.3 $[M+H]^+$

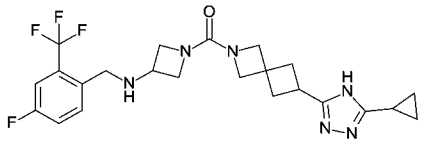
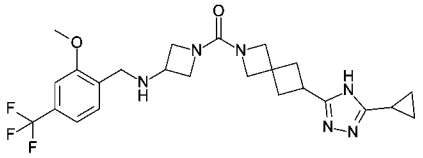
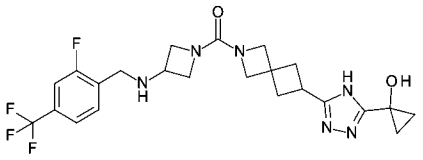
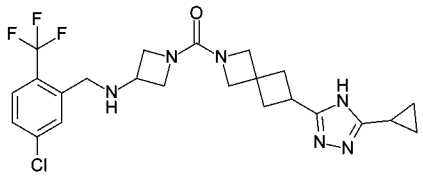
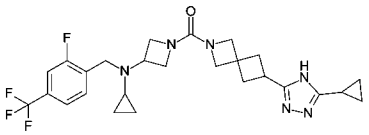
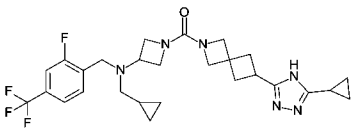
165*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.106	456.4 $[M+H]^+$
166		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.107	495.3 $[M+H]^+$
167		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.108	541.3 $[M+HCOO]^-$ (ESI$^-$)
168		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.109	495.1 $[M+H]^+$
169*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.110	505.4 $[M+H]^+$
170*		2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯磺醯胺	A.1 及 B.111	498.5 $[M+H]^+$

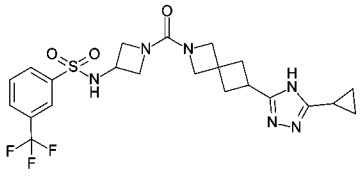
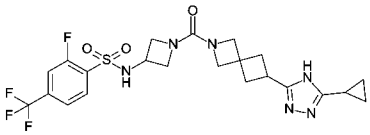
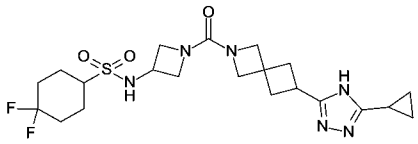
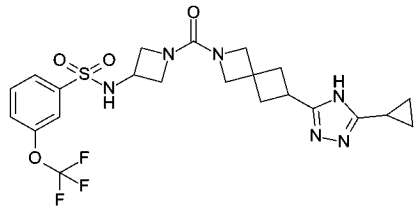
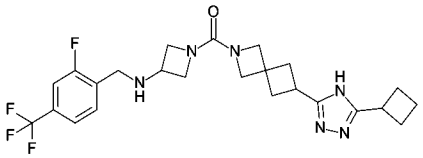
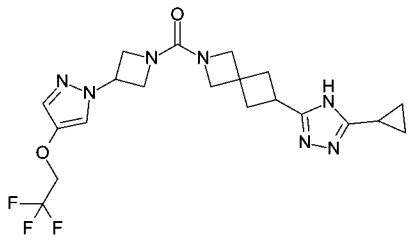
171*		2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸甲酯	A.1 及 B.112	477.3 $[M+H]^+$
173*		2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-N-甲基-苯甲醯胺	A.1 及 B.113	476.4 $[M+H]^+$
174		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.114	530.4 $[M+H]^+$
175		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.115	529.4 $[M+H]^+$
176		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.116	516.4 $[M+H]^+$
177		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.117	533.4 $[M+H]^+$

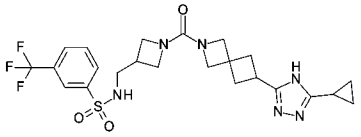
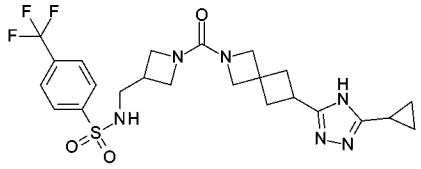
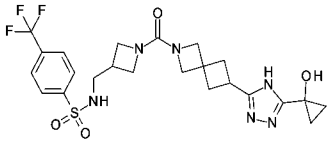
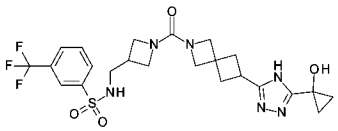
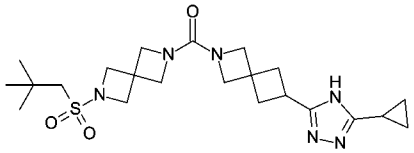
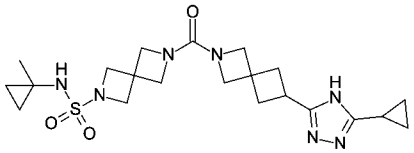
178		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.118	516.4 $[M+H]^+$
179		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.119	525.3 $[M+H]^+$
180		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.120	579.2 $[M+H]^+$
181		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.121	525.3 $[M+H]^+$
182		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.122	502.5 $[M+H]^+$
183		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.123	503.4 $[M+H]^+$

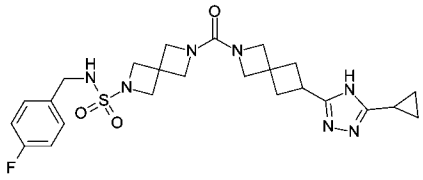
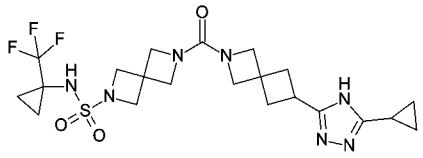
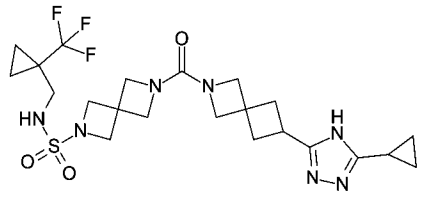
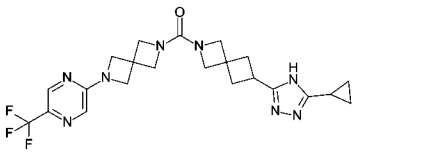
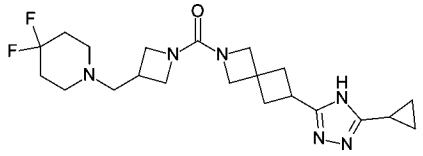
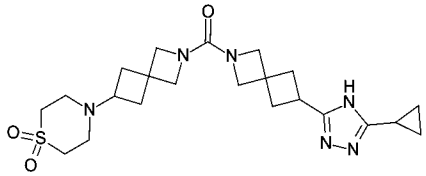
184		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.124	503.4 $[M+H]^+$
185*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.125	519.3 $[M+H]^+$
186*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.126	479.3 $[M+H]^+$
187		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.127	479.3 $[M+H]^+$
188		[3-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.128	495.2 $[M+H]^+$
189		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.129	495.3 $[M+H]^+$

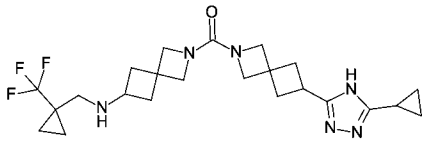
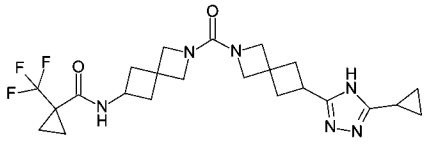
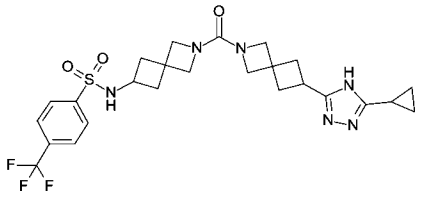
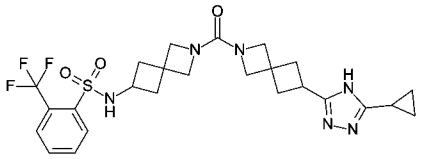
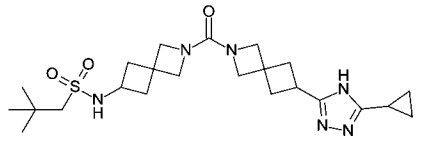
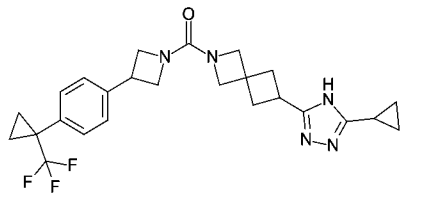
190		[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.130	495.3 $[M+H]^+$
191		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.131	477.3 $[M+H]^+$
192*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.132	479.3 $[M+H]^+$
193		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.133	479.3 $[M+H]^+$
194		[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.134	495.3 $[M+H]^+$
195		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.135	479.3 $[M+H]^+$

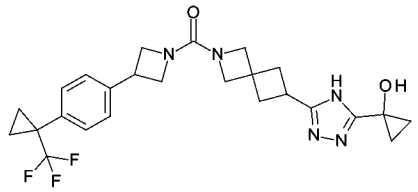
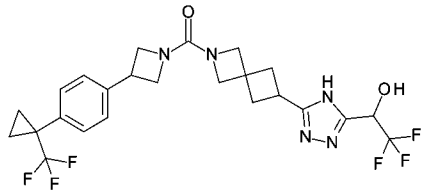
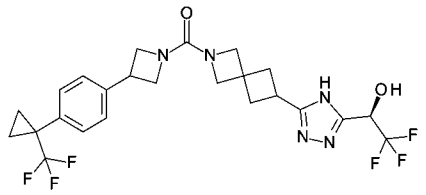
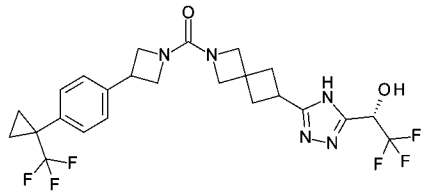
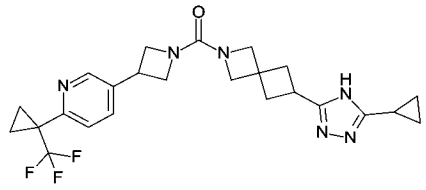
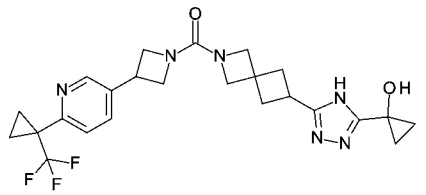
196**		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.136	479.3 $[M+H]^+$
197		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.137	491.3 $[M+H]^+$
198		[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.132	495.3 $[M+H]^+$
199		[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.138	495.3 $[M+H]^+$
200		[3-[環丙基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.139	519.4 $[M+H]^+$
201		[3-[環丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.140	533.3 $[M+H]^+$

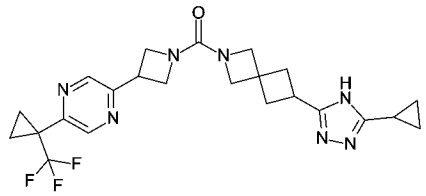
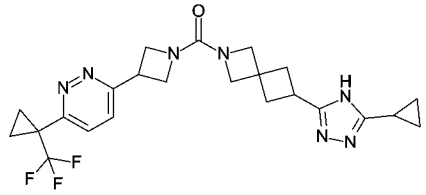
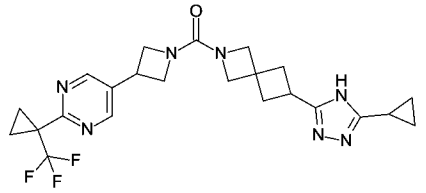
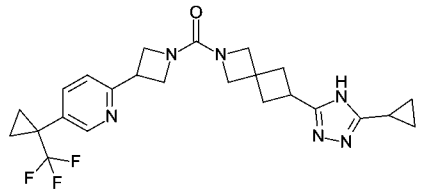
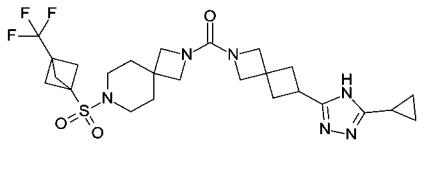
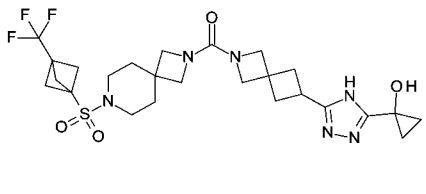
202		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吡唉-3-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.141	511.2 $[M+H]^+$
203		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吡唉-3-基]-2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.142	529.2 $[M+H]^+$
204		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吡唉-3-基]-4,4-二氟-環己烷磺醯胺	A.1 及 B.143	485.3 $[M+H]^+$
205		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吡唉-3-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺	A.1 及 B.144	527.2 $[M+H]^+$
206		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吡唉-1-基]甲酮	A.3 及 B.132	493.3 $[M+H]^+$
207		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑-1-基]四氫吡唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.145	452.4 $[M+H]^+$

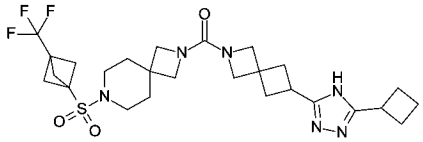
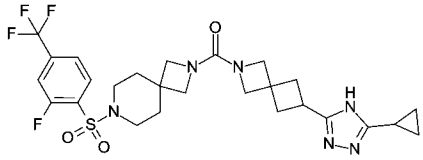
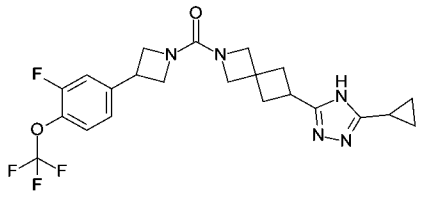
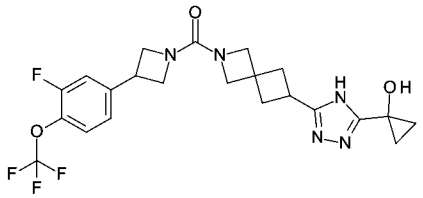
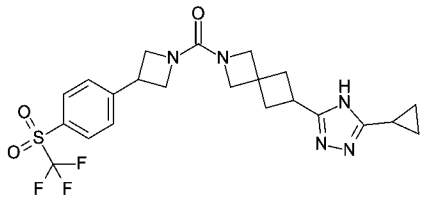
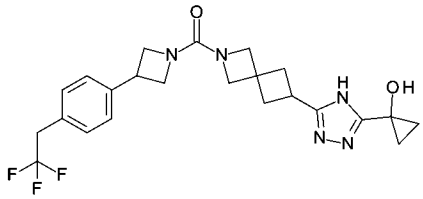
208*		N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.146	525.3 $[M+H]^+$
209*		N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.147	525.3 $[M+H]^+$
210		N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.2 及 B.147	541.3 $[M+H]^+$
211		N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.2 及 B.146	541.3 $[M+H]^+$
212*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,2-二甲基丙基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮	A.1 及 B.148	463.5 $[M+H]^+$
213		6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-(1-甲基環丙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺	A.1 及 B.149	462.3 $[M+H]^+$

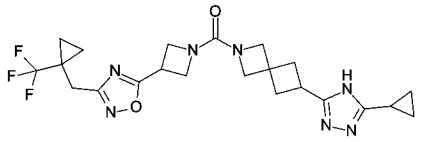
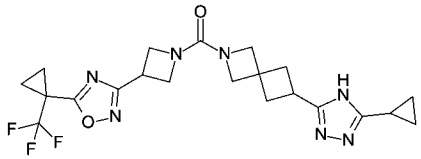
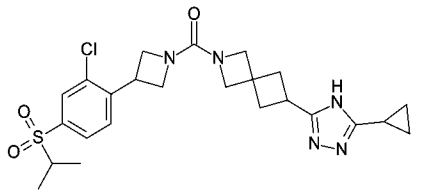
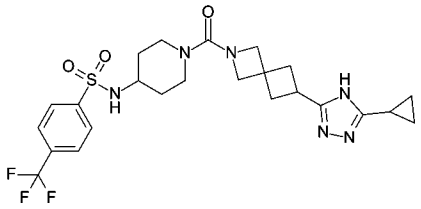
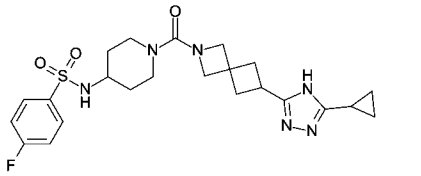
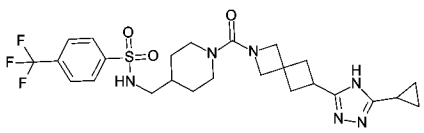
214		6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[(4-氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺	A.1 及 B.150	516.3 $[M+H]^+$
215		6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺	A.1 及 B.151	516.2 $[M+H]^+$
216		6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺	A.1 及 B.152	530.3 $[M+H]^+$
218		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.153	475.2 $[M+H]^+$
219*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.154	421.3 $[M+H]^+$
220		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻啡烷-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.155	461.3 $[M+H]^+$

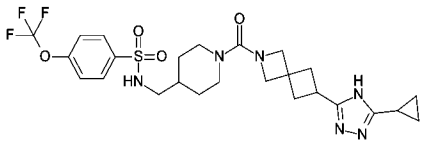
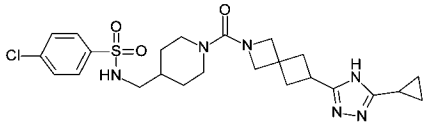
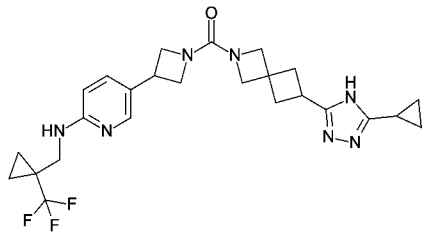
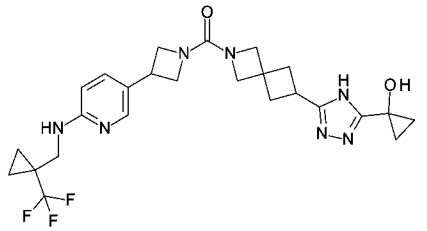
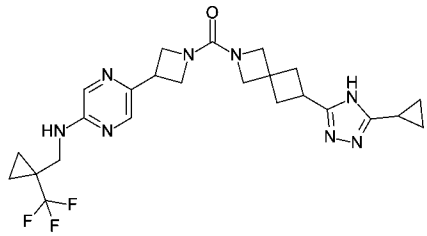
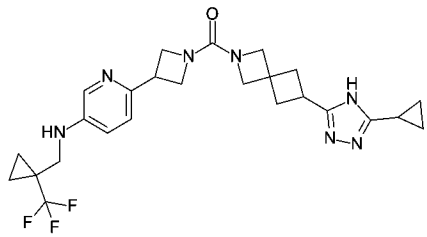
221		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.156	465.3 $[M+H]^+$
222*		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺	A.1 及 B.157	479.4 $[M+H]^+$
223		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.158	551.3 $[M+H]^+$
224		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.159	551.3 $[M+H]^+$
225		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯胺	A.1 及 B.160	477.3 $[M+H]^+$
226*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.161	472.4 $[M+H]^+$

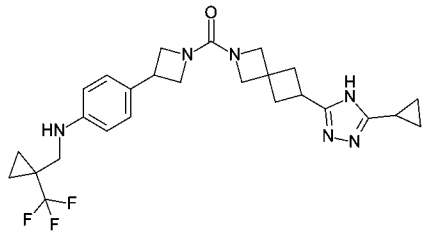
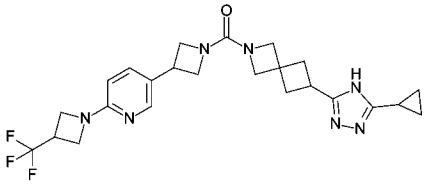
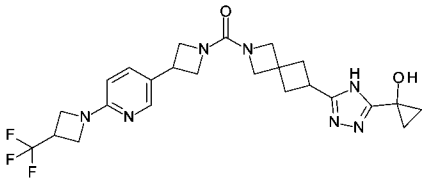
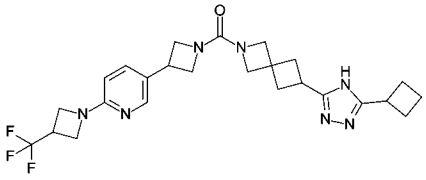
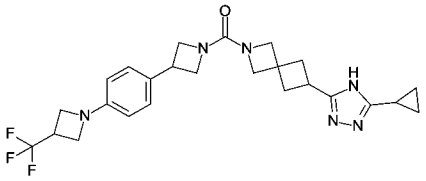
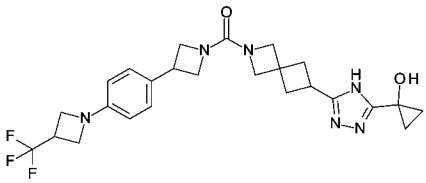
227		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.161	488.3 $[M+H]^+$
228		[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.4 及 B.161	530.3 $[M+H]^+$
229	 (鏡像異構物 1：立體化學的任意分配)	[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.4 及 B.161 (外消旋實例 228 的手性 SFC 分離)	530.3 $[M+H]^+$
230	 (鏡像異構物 2：立體化學的任意分配)	[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.4 及 B.161 (外消旋實例 228 的手性 SFC 分離)	530.3 $[M+H]^+$
231*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.162	473.3 $[M+H]^+$
232		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.162	489.3 $[M+H]^+$

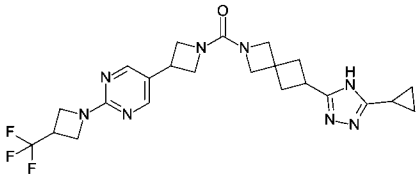
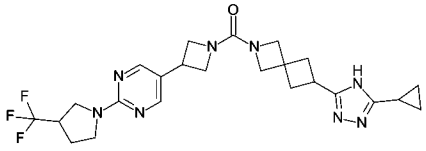
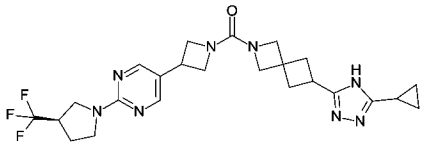
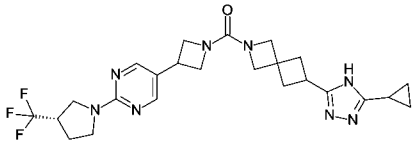
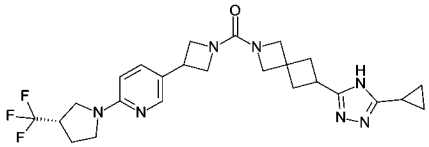
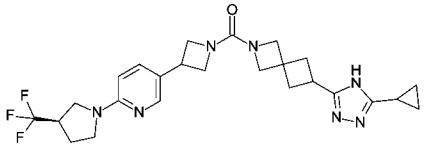
233		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡咔-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.163	474.3 $[M+H]^+$
234		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒咔-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.164	474.3 $[M+H]^+$
235*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.165	474.3 $[M+H]^+$
236		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.166	473.3 $[M+H]^+$
237		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.167	555.3 $[M+H]^+$
238		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.167	571.3 $[M+H]^+$

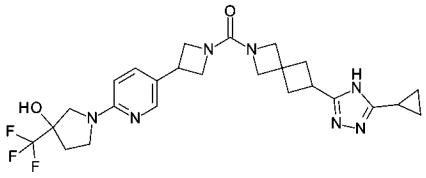
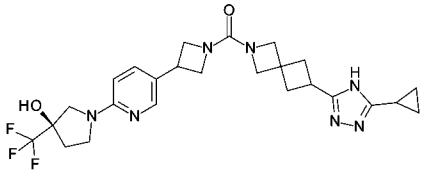
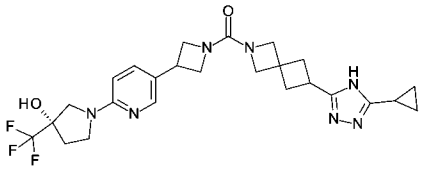
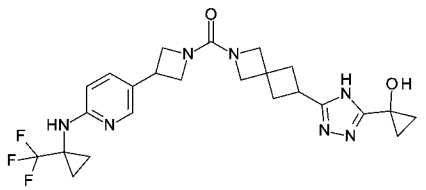
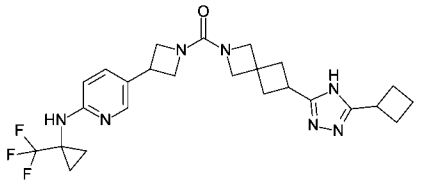
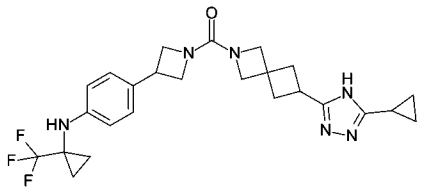
239		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.3 及 B.167	569.3 $[M+H]^+$
240		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.168	583.2 $[M+H]^+$
241		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.169	466.2 $[M+H]^+$
242		[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.169	482.2 $[M+H]^+$
243*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.173	496.3 $[M+H]^+$
244		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.170	462.3 $[M+H]^+$

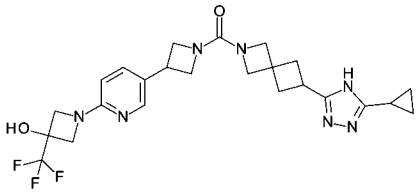
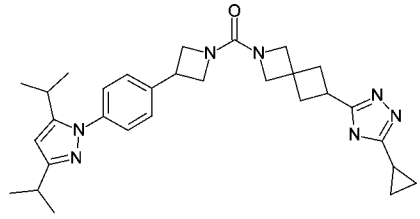
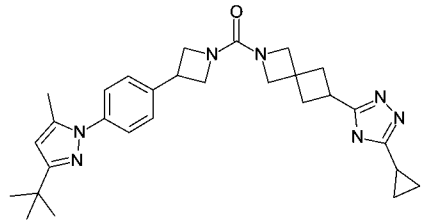
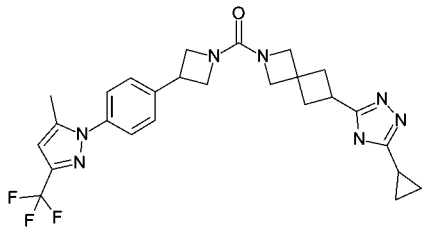
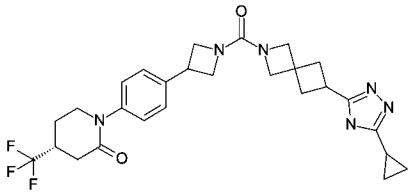
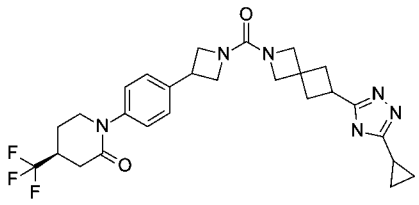
245		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.171	478.3 $[M+H]^+$
246		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.172	464.2 $[M+H]^+$
247*		[3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.174	504.3 $[M+H]^+$
248		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.175	539.3 $[M+H]^+$
249		N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-4-氟-苯磺醯胺	A.1 及 4-氟-N-(哌啶-4-基)苯-1-磺醯胺 (CAS: 893763-33-2)	489.3 $[M+H]^+$
250		N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺	A.1 及 B.176	553.4 $[M+H]^+$

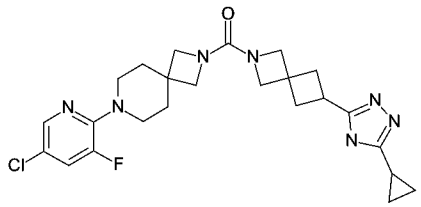
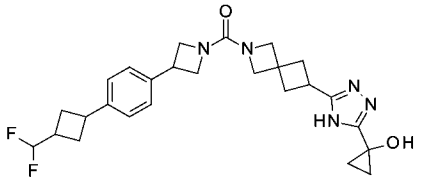
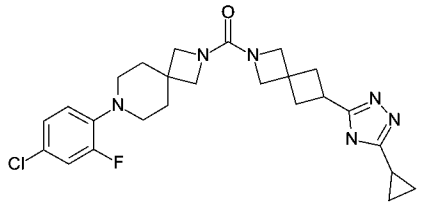
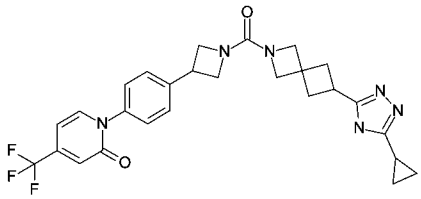
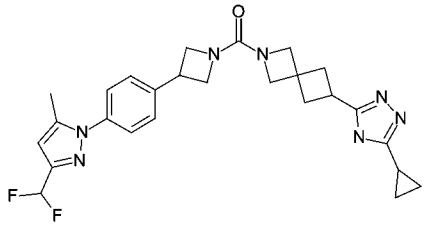
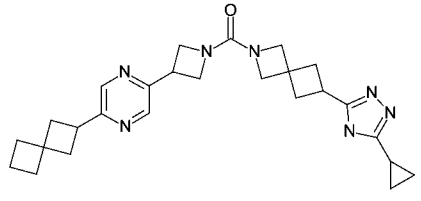
251		N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺醯胺	A.1 及 B.177	569.4 $[M+H]^+$
252		4-氯-N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺醯胺	A.1 及 B.178	519.3 $[M+H]^+$
253		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.179	502.3 $[M+H]^+$
254		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.179	518.3 $[M+H]^+$
255		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.180	503.3 $[M+H]^+$
256		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.181	502.3 $[M+H]^+$

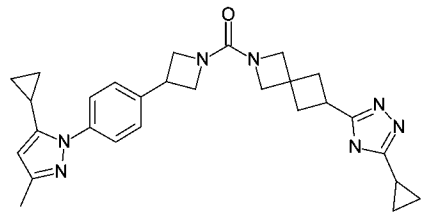
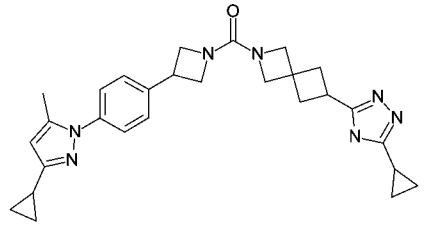
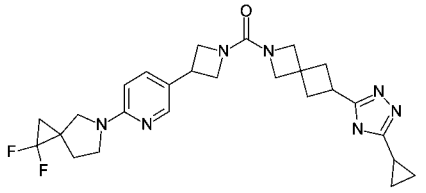
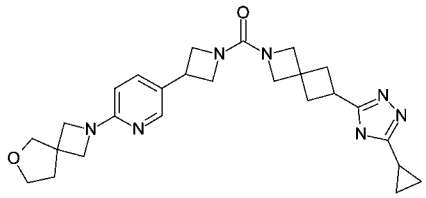
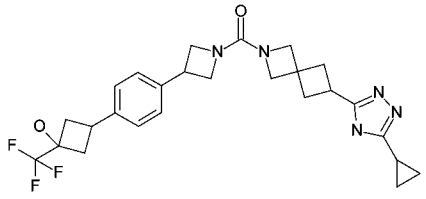
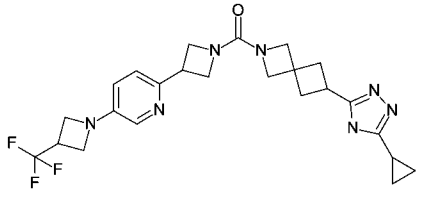
257*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.182	501.4 $[M+H]^+$
258		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.183	486.3 $[M-H]^-$
259		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.183	504.3 $[M+H]^+$
260		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.3 及 B.183	502.3 $[M+H]^+$
261*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.184	487.4 $[M+H]^+$
262		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.184	503.3 $[M+H]^+$

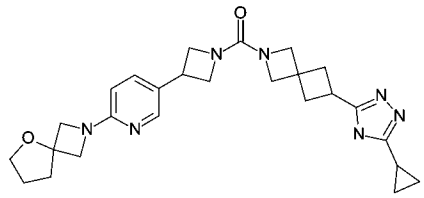
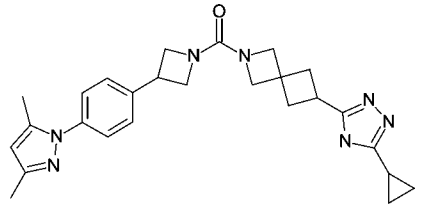
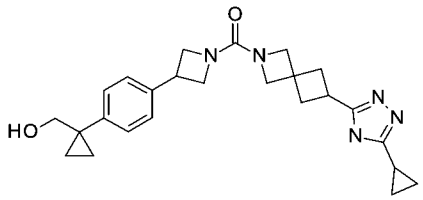
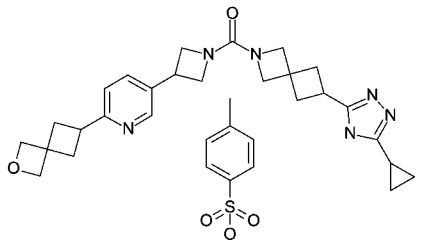
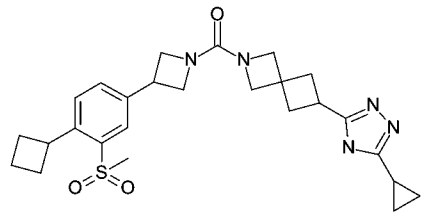
263		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.185	489.3 $[M+H]^+$
264*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.186	503.3 $[M+H]^+$
265*	 (鏡像異構物 1：立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.186 (外消旋實例 264 的手性 SFC 分離)	503.3 $[M+H]^+$
266*	 (鏡像異構物 2：立體化學的任意分配)	[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.186 (外消旋實例 264 的手性 SFC 分離)	503.3 $[M+H]^+$
267		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.187	502.3 $[M+H]^+$
268		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.188	502.3 $[M+H]^+$

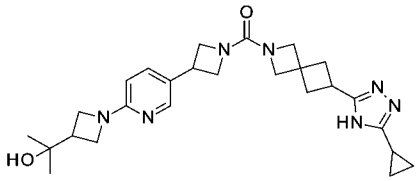
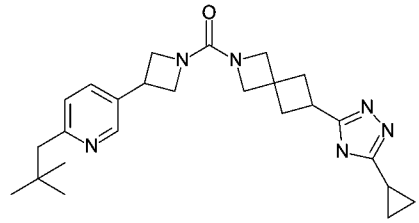
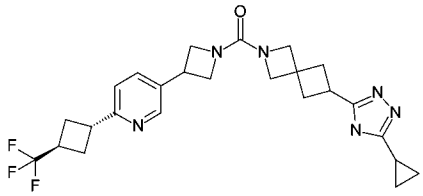
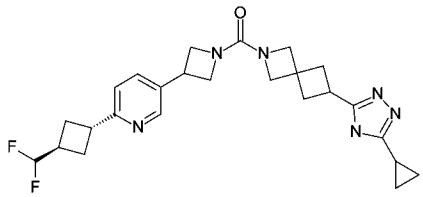
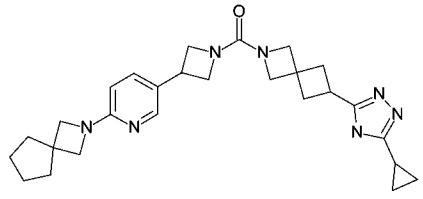
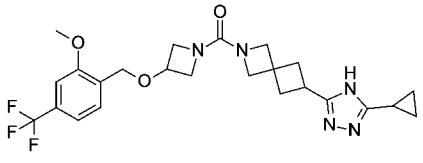
269		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.189	518.3 $[M+H]^+$
270		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3R)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.189 (外消旋實例 269 的手性 SFC 分離)	518.3 $[M+H]^+$
271		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.189 (外消旋實例 269 的手性 SFC 分離)	518.3 $[M+H]^+$
272		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.190	504.3 $[M+H]^+$
273		[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.3 及 B.190	502.3 $[M+H]^+$
274*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.191	487.4 $[M+H]^+$

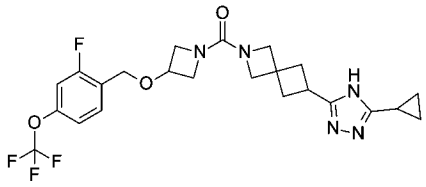
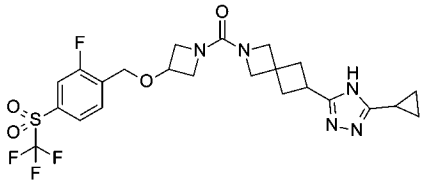
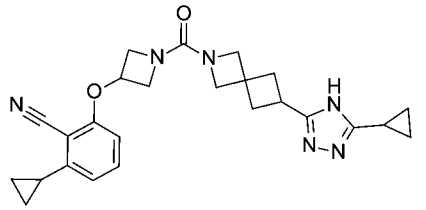
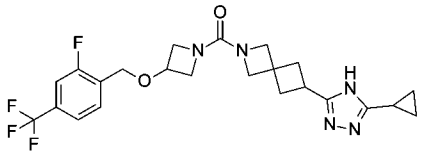
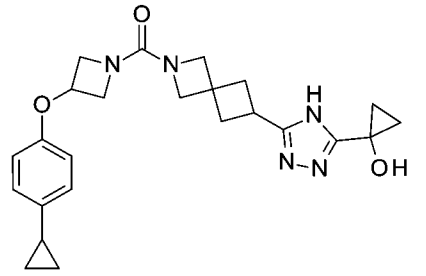
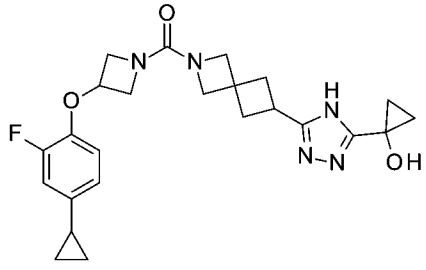
275		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.196	504.3 $[M+H]^+$
276		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.197	512.6 $[M-H]^-$
277		[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.198	498.6 $[M-H]^-$
278		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.199	512.4 $[M+H]^+$
279		(4R) 或 (4S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮	A.1 及 B.200	529.4 $[M+H]^+$
280		(4S) 或 (4R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮	A.1 及 B.201	529.4 $[M+H]^+$

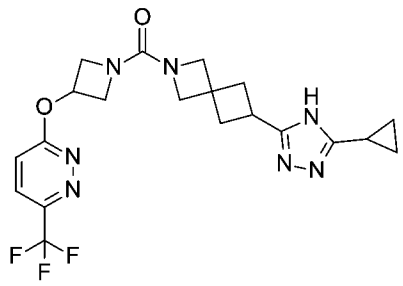
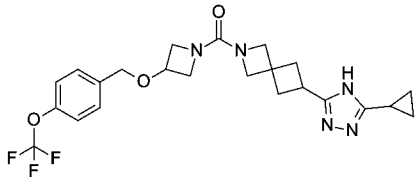
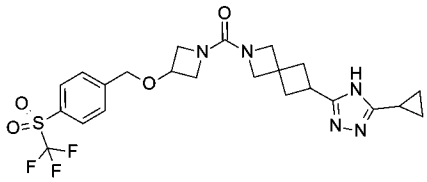
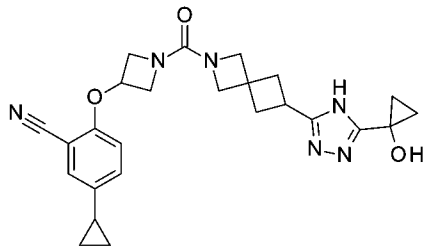
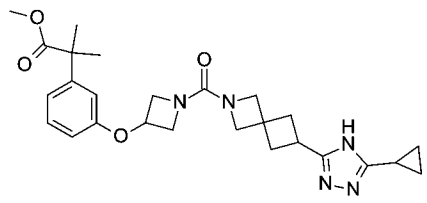
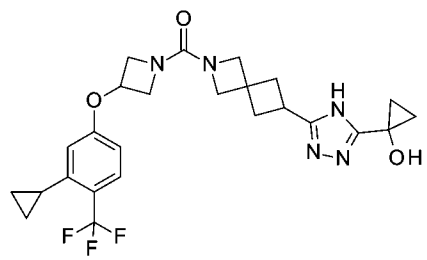
281		[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.202	484.5 $[M-H]^-$
282		[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.203	484.4 $[M+H]^+$
283		[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.204	485.3 $[M+H]^+$
284		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮	A.1 及 B.205	525.3 $[M-H]^-$
285		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.206	494.3 $[M+H]^+$
286		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(5-螺[3.3]庚-2-基吡咯-2-基)四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.207	460.3 $[M+H]^+$

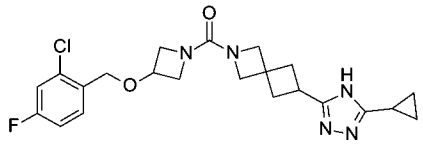
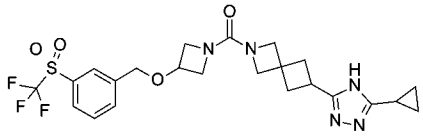
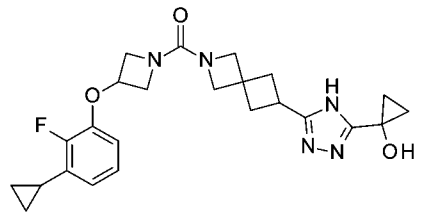
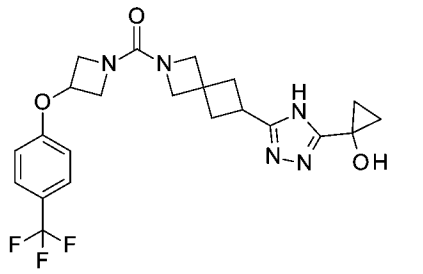
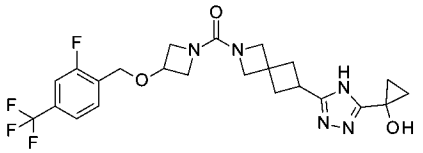
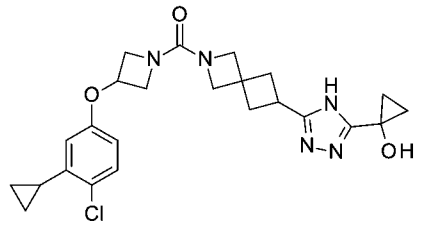
287		[3-[4-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.208	482.4 $[M-H]^-$
288		[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.209	482.4 $[M-H]^-$
289		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.210	494.4 $[M-H]^-$
290		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.211	474.2 $[M-H]^-$
291		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.212	502.3 $[M+H]^+$
292		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.213	486.3 $[M+H]^+$

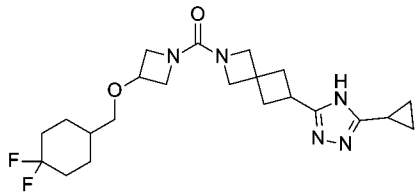
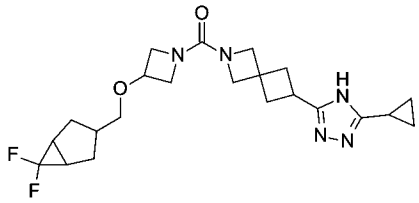
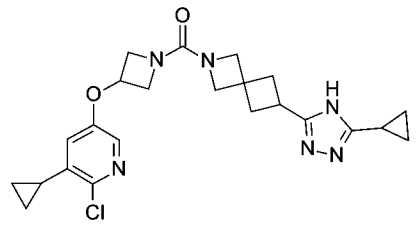
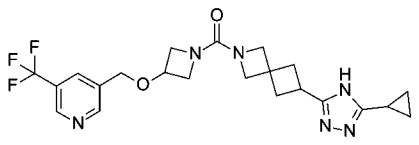
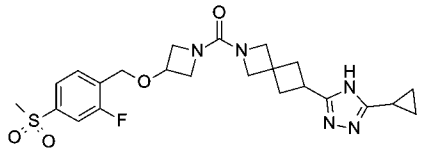
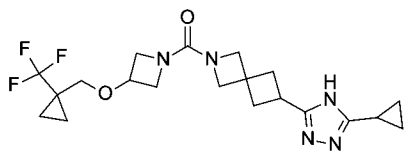
293		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吡咯-1-基]甲酮	A.1 及 B.214	476.4 $[M+H]^+$
294		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]四氫吡咯-1-基]甲酮	A.1 及 B.215	458.4 $[M+H]^+$
295		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]四氫吡咯-1-基]甲酮	A.1 及 [1-[4-(四氫吡咯-3-基)苯基]環丙基]甲醇;鹽酸鹽 (CAS RN 2377010-04-1)	434.3 $[M+H]^+$
296		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-3-吡啶基]四氫吡咯-1-基]甲酮;4-甲基苯磺酸	A.1 及 B.216	461.3 $[M+H]^+$
297		[3-(4-環丁基-3-甲基磺醯基-苯基)四氫吡咯-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.217	496.3 $[M+H]^+$

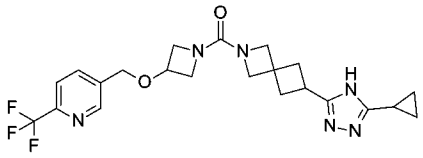
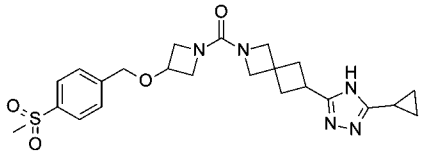
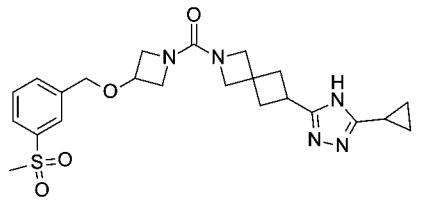
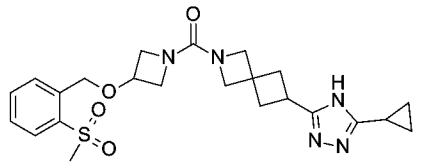
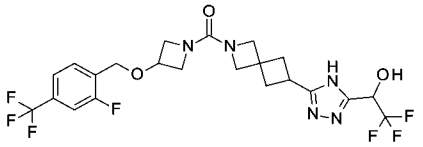
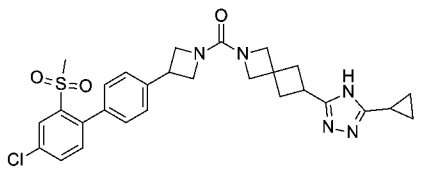
298		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.218	476.4 $[M-H]^-$
299		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二甲基丙基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.219	433.4 $[M-H]^-$
300		(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.220	485.3 $[M-H]^-$
301		(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(二氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.221	467.4 $[M-H]^-$
302		[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.222	474.3 $[M+H]^+$
307*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.223	492.4 $[M+H]^+$

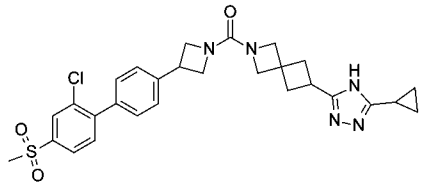
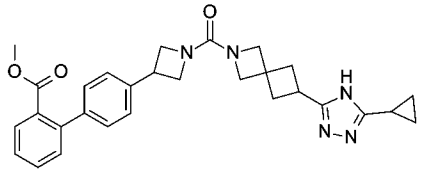
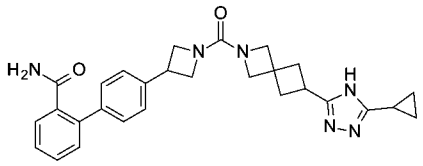
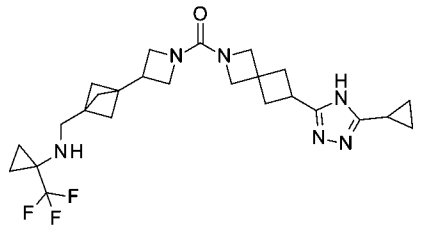
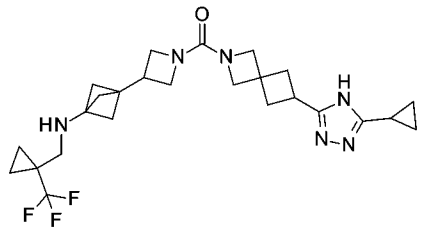
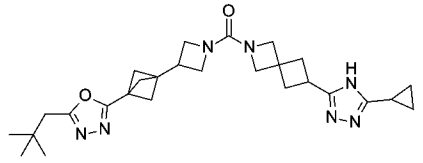
308*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.224	503.3 [M+H]+
309		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.225	544.3 [M+H]+
310*		2-環丙基-6-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈	A.1 及 B.226	445.4 [M+H]+
311		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.227	480.2 [M+H]+
312		[3-(4-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.228	436.3 [M+H]+
313		[3-(4-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.229	454.3 [M+H]+

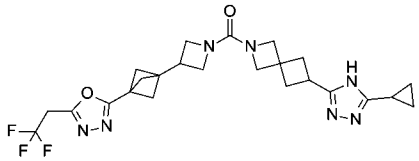
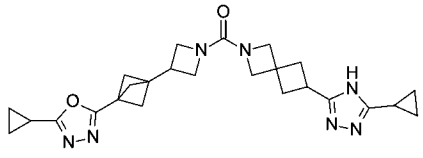
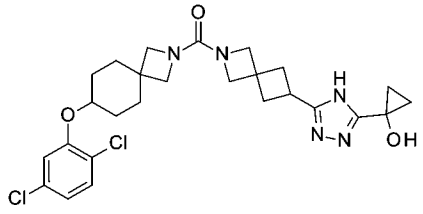
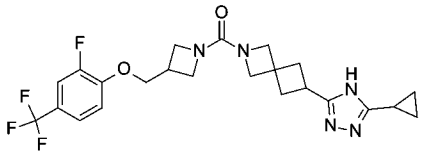
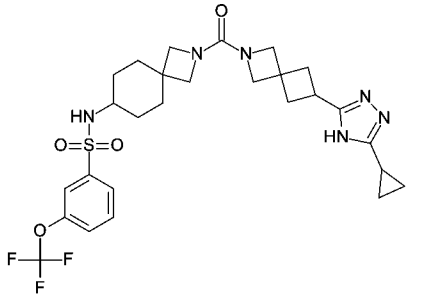
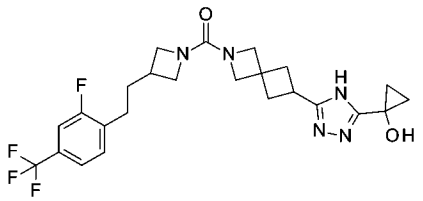
314*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.230	450.3 [M+H]+
315*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.231	478.4 [M+H]+
316		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.232	526.3 [M+H]+
317		5-環丙基-2-[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈	A.2 及 B.233	461.3 [M+H]+
318*		2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸甲酯	A.1 及 B.234	480.4 [M+H]+
319		[3-[3-環丙基-4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.235	504.3 [M+H]+

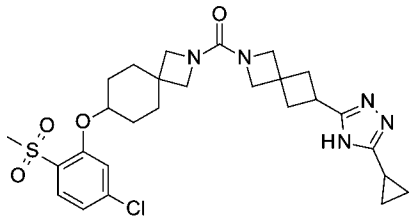
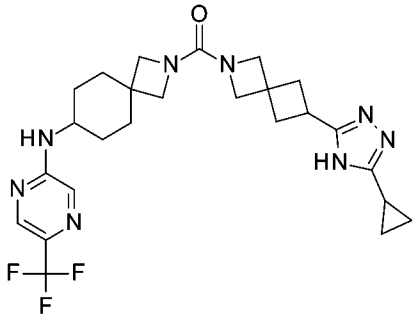
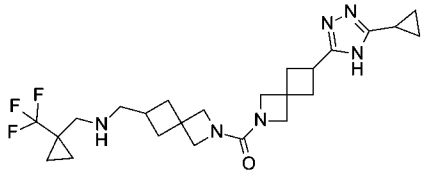
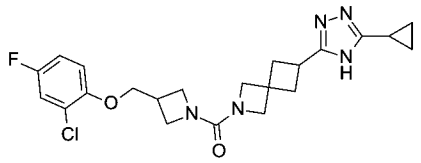
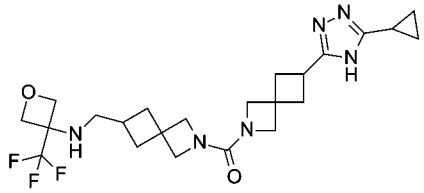
320*		[3-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.236	446.3 [M+H]+
321		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.237	526.3 [M+H]+
322		[3-(3-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.238	454.3 [M+H]+
323		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.239	464.3 [M+H]+
324		[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.227	496.3 [M+H]+
325		[3-(4-氯-3-環丙基-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.240	470.3 [M+H]+

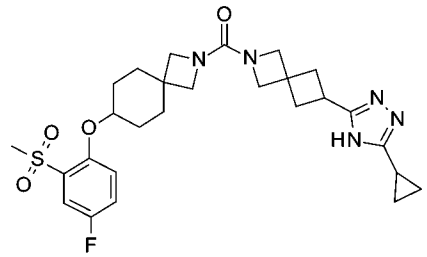
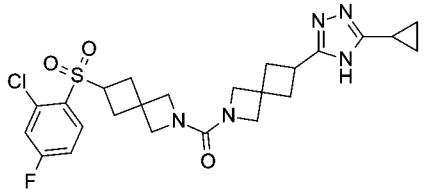
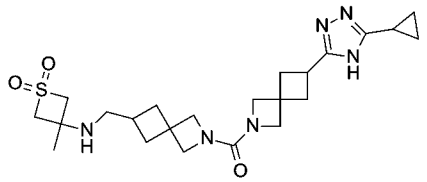
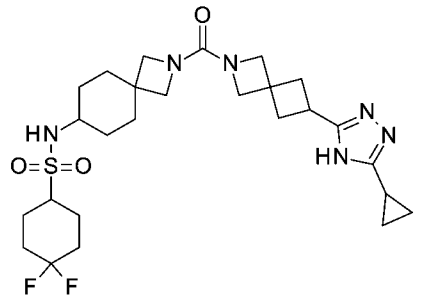
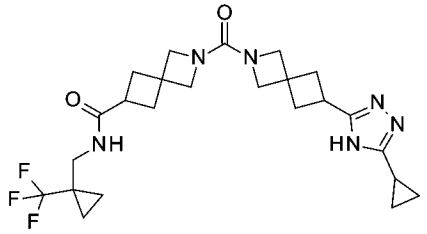
326		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.241	436.4 [M+H]+
327		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.242	434.4 [M+H]+
328*		[3-[(6-氯-5-環丙基-3-吡啶基)氧]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.243	455.4 [M+H]+
329*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.244	463.4 [M+H]+
330*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.245	490.3 [M+H]+
331		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.246	426.3 [M+H]+

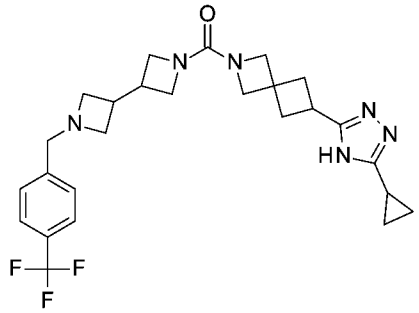
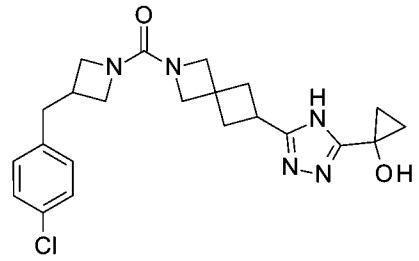
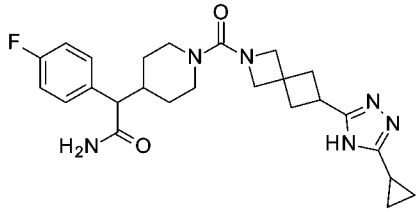
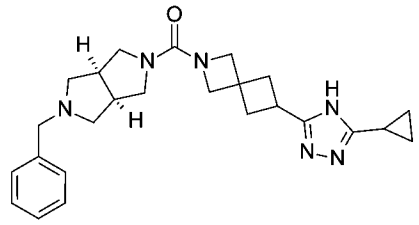
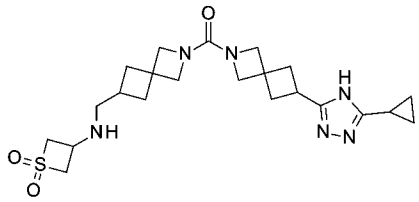
332		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.247	463.3 [M+H]+
333		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.248	472.5 [M+H]+
334		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(3-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.249	472.2 [M+H]+
335		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.250	472.2 [M+H]+
336		[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.4 及 B.227	538.3 [M+H]+
337*		[3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.251	552.3 [M+H]+

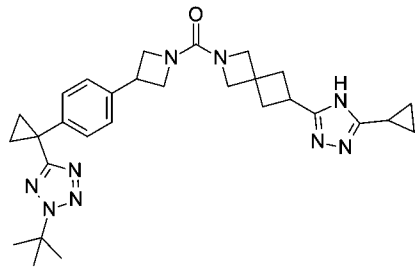
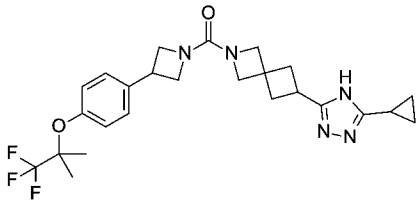
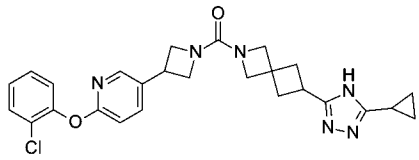
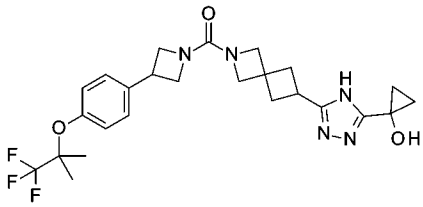
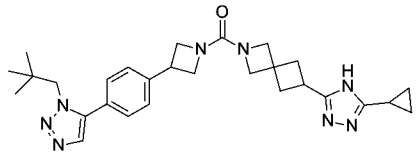
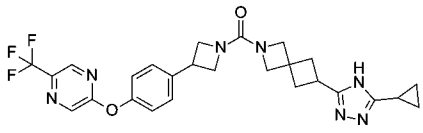
338		[3-[4-(2-氯-4-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.252	552.3 [M+H]+
339		2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸甲酯	A.1 及 B.253	498.3 [M+H]+
340		2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲醯胺	A.1 及 B.254	483.3 [M+H]+
341		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.255	491.5 [M+H]+
342		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.256	491.4 [M+H]+
343		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.257	492.3 [M+H]+

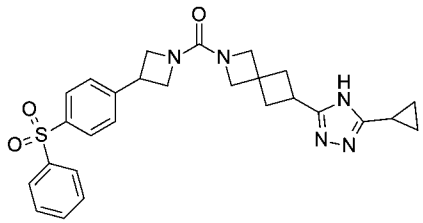
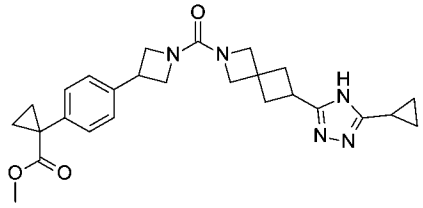
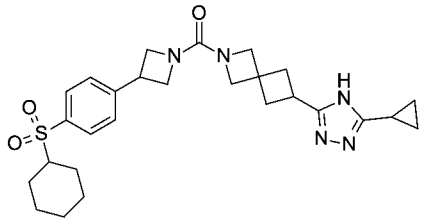
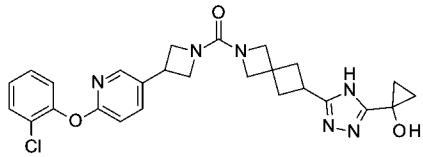
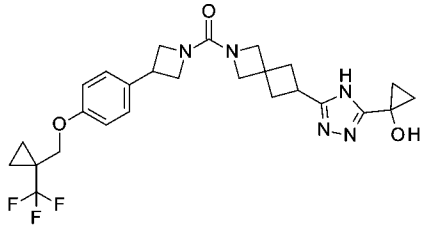
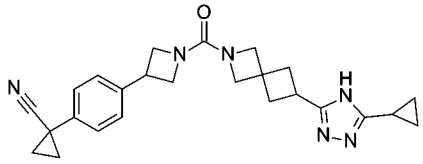
344		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.258	504.4 [M+H]+
345		[3-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.259	462.5 [M+H]+
346		[7-(2,5-二氯苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.260	532.3 [M+H]+
347*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.261	480.3 [M+H]+
348		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺	A.1 及 B.262	595.3 [M+H]+
349		[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.263	494.3 [M+H]+

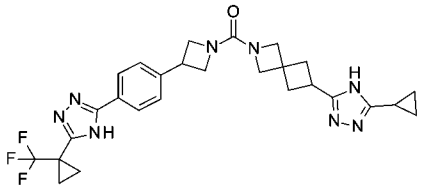
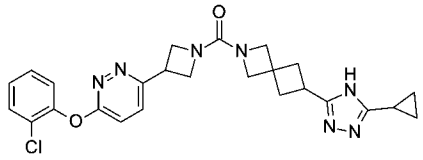
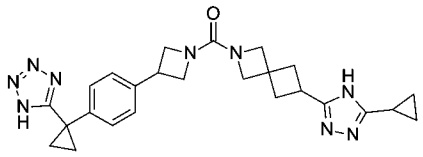
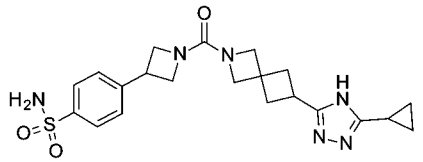
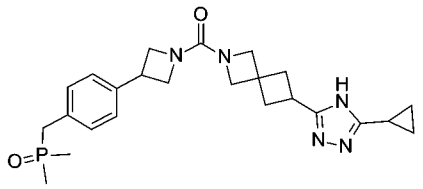
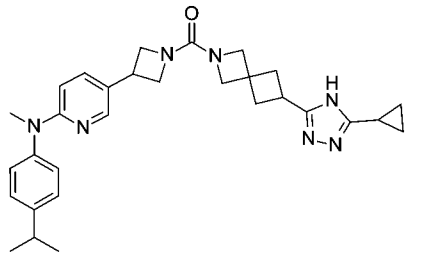
350		[7-(5-氯-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.264	560.3 [M+H]+
351		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.265	517.5 [M+H]+
352		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.266	479.3 [M+H]+
353*		[3-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.267	446.3 [M+H]+
354		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.268	481.3 [M+H]+

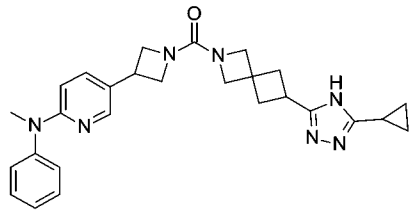
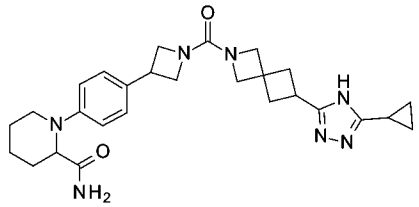
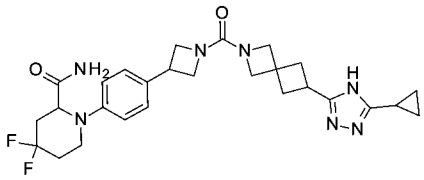
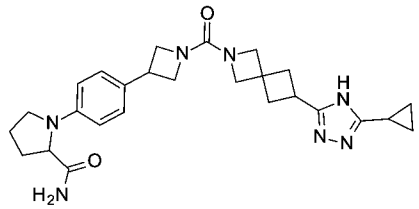
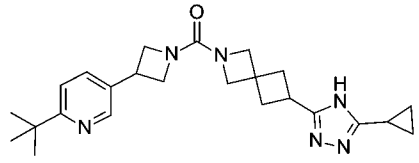
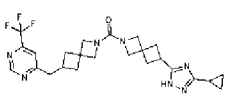
355		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-氟-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.269	544.3 $[M+H]^+$
356*		[6-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.270	520.3 $[M+H]^+$
357		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(3-甲基-1,1-二側氧-硫雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.271	475.3 $[M+H]^+$
358		N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-4,4-二氟-環己烷磺醯胺	A.1 及 B.272	553.4 $[M+H]^+$
359*		2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	A.1 及 B.273	493.4 $[M+H]^+$

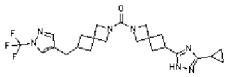
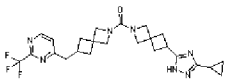
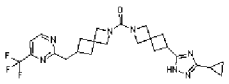
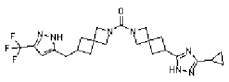
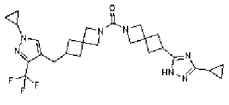
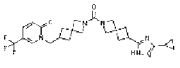
360		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.274	501.3 $[M+H]^+$
361		[3-[(4-氯苯基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 3-(4-氯苄基)四氫吖唉 (CAS RN: 606129-49-1)	428.2 $[M+H]^+$
362*		2-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺	A.1 及 B.275	467.5 $[M+H]^+$
363*		[(3aR,6aS)-2-苄基-1,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及順式-2-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (CAS RN: 172739-04-7)	433.4 $[M+H]^+$
364		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(1,1-二側氧硫雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.276	461.3 $[M+H]^+$

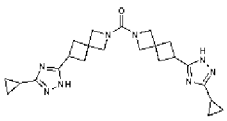
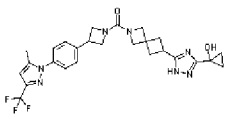
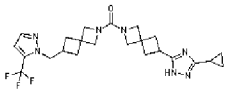
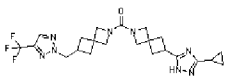
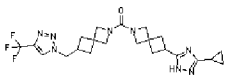
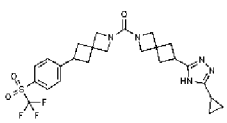
365*		[3-[4-[1-(2-三級丁基四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.277	528.4 $[M+H]^+$
366		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.278	490.3 $[M+H]^+$
367*		[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.279	491.4 $[M+H]^+$
368		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.278	506.3 $[M+H]^+$
369		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.280	501.5 $[M+H]^+$
370		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.281	504.3 $[M+H]^+$

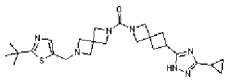
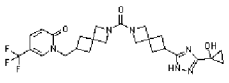
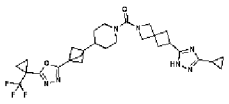
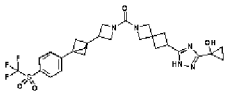
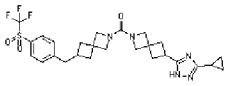
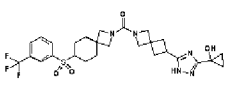
371*		[3-[4-(苯磺醯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.282	504.3 $[M+H]^+$
372		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯	A.1 及 B.283	462.3 $[M+H]^+$
373*		[3-(4-環己基磺醯基苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.284	504.3 $[M+H]^+$
374		[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.279	507.2 $[M+H]^+$
375		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.285	518.3 $[M+H]^+$
376*		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲腈	A.1 及 B.286	429.4 $[M+H]^+$

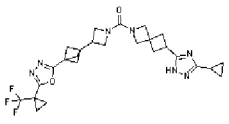
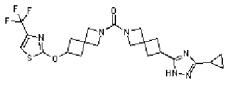
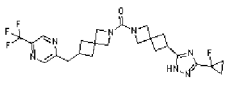
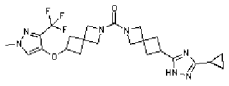
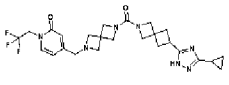
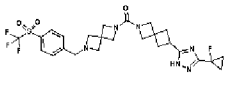
377		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.287	539.4 $[M+H]^+$
378*		[3-[6-(2-氯苯氧基)嗒咿-3-基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.288	492.4 $[M+H]^+$
379		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.289	472.3 $[M+H]^+$
380*		4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯磺醯胺	A.1 及 4-(四氫吖唉-3-基)苯磺醯胺 (CAS RN: 1000198-85-5)	443.3 $[M+H]^+$
381		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(二甲基磷醯基甲基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.290	454.4 $[M+H]^+$
382*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-異丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.291	512.5 $[M+H]^+$

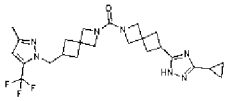
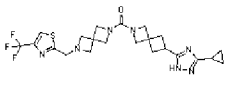
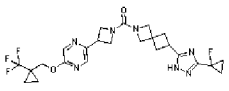
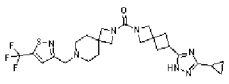
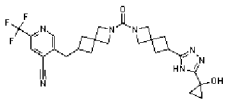
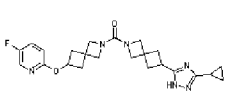
383*		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.292	470.5 $[M+H]^+$
384		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺	A.1 及 B.293	490.4 $[M+H]^+$
385		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺	A.1 及 B.294	526.4 $[M+H]^+$
386		1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺	A.1 及 B.295	476.3 $[M+H]^+$
399*		[3-(6-三級丁基-3-吡啶基)四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.296	421.4 $[M+H]^+$
400		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.41	488.3 $[M+H]^+$

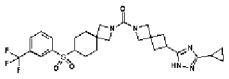
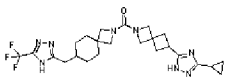
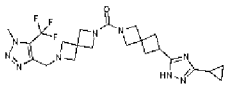
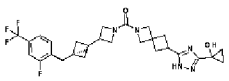
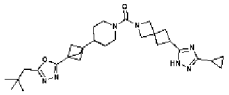
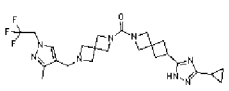
401		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.335	476.4 $[M+H]^+$
402		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.42	488.3 $[M+H]^+$
403		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.355	488.4 $[M+H]^+$
404		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.7	476.4 $[M+H]^+$
405		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.379	516.4 $[M+H]^+$
406		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮	A.1 及 P.24	503.3 $[M+H]^+$

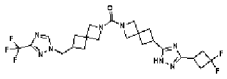
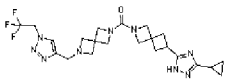
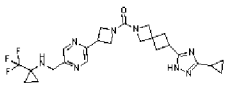
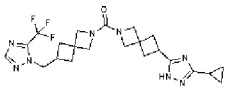
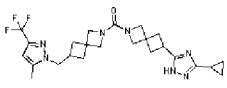
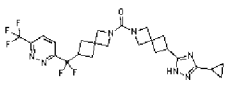
407		雙[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 A.1	435.2 $[M+H]^+$
408		[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.199	528.5 $[M+H]^+$
410		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.311	476.3 $[M+H]^+$
411		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.50	477.3 $[M+H]^+$
412		[6-(5-環丙基 l-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.399	477.3 $[M+H]^+$
413		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.547	536.4 $[M+H]^+$

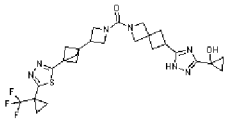
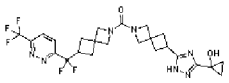
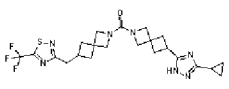
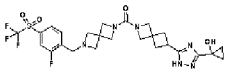
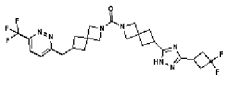
415		[6-[(2-三級丁基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.365	482.4 $[M+H]^+$
417		1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮	A.2 及 P.24	519.3 $[M+H]^+$
418		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮	A.1 及 M.18	558.4 $[M+H]^+$
419		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.4	578.2 $[M+H]^+$
420		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.74	550.2 $[M+H]^+$
421		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.338	580.2 $[M+H]^+$

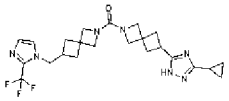
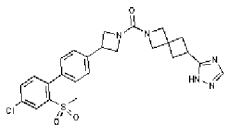
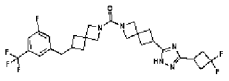
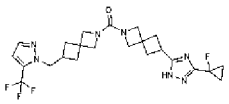
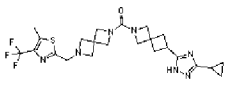
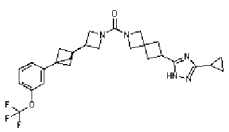
422		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.2	530.4 $[M+H]^+$
423		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.333	495.2 $[M+H]^+$
424		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.4	506.4 $[M+H]^+$
425		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.376	492.3 $[M+H]^+$
426		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.549	518.4 $[M+H]^+$
427		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.54	569.3 $[M+H]^+$

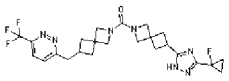
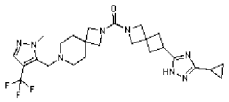
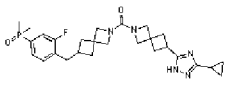
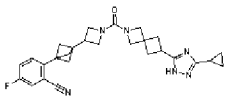
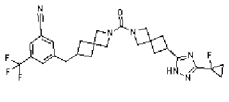
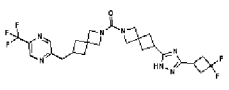
428		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.382	490.4 $[M+H]^+$
430		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.363	494.2 $[M+H]^+$
431		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡咔-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 B.550	522.4 $[M+H]^+$
432		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.361	522.3 $[M+H]^+$
433		5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈	A.2 及 B.374	528.4 $[M+H]^+$
434		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.342	439.3 $[M+H]^+$

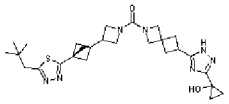
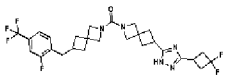
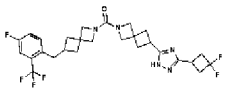
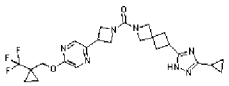
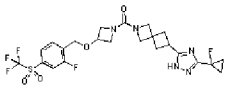
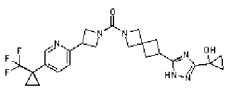
435		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.338	564.2 $[M+H]^+$
436		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.353	505.5 $[M+H]^+$
437		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.461	492.4 $[M+H]^+$
438		[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 M.23	546.3 $[M+H]^+$
439		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮	A.1 及 M.24	520.6 $[M+H]^+$
440		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.404	505.4 $[M+H]^+$

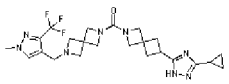
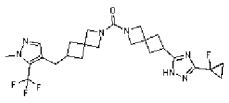
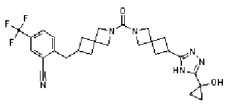
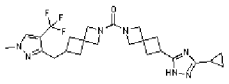
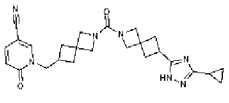
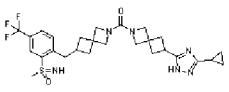
441		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.41	527.4 $[M+H]^+$
442		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.402	492.4 $[M+H]^+$
443		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]吡咯-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.36	503.5 $[M+H]^+$
444		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.537	477.3 $[M+H]^+$
445		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.381	490.4 $[M+H]^+$
446		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.532	524.4 $[M+H]^+$

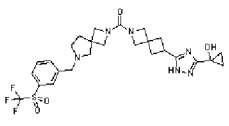
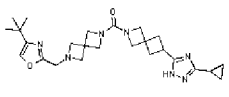
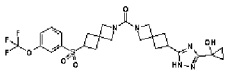
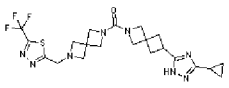
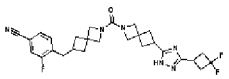
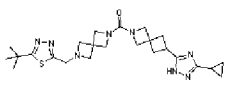
447		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.6	562.4 $[M+H]^+$
448		[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.532	540.4 $[M+H]^+$
450		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.349	494.4 $[M+H]^+$
451		[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.396	585.2 $[M+H]^+$
452		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.11	538.4 $[M+H]^+$

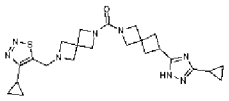
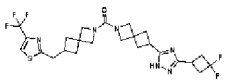
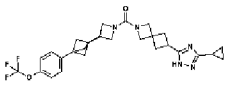
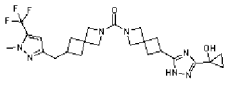
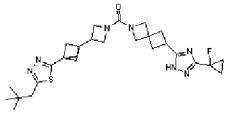
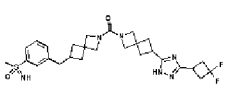
453		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.419	476.3 $[M+H]^+$
454		[3-[4-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.251	512.4 $[M+H]^+$
455		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.77	554.4 $[M+H]^+$
457		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.311	494.4 $[M+H]^+$
458		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.364	508.4 $[M+H]^+$
459		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.26	514.3 $[M+H]^+$

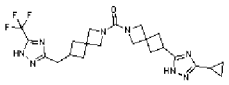
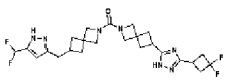
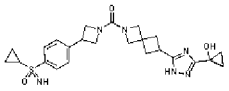
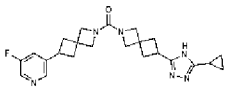
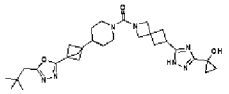
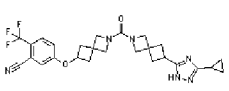
460		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.11	506.4 $[M+H]^+$
461		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.380	519.4 $[M+H]^+$
462		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-二甲基磷醯基-2-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.357	512.4 $[M+H]^+$
463		2-[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氟-苄腈	A.1 及 M.29	473.3 $[M+H]^+$
464		3-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.6 及 B.306	529.4 $[M+H]^+$
465		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡呋-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.4	538.4 $[M+H]^+$

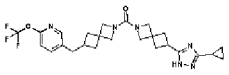
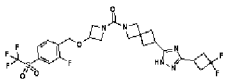
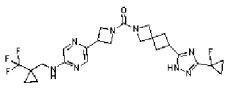
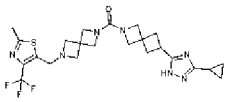
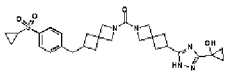
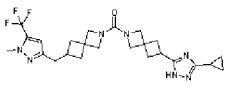
466		[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 M.3	524.3 $[M+H]^+$
467		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.19	554.4 $[M+H]^+$
468		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.17	554.4 $[M+H]^+$
469		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.550	504.3 $[M+H]^+$
470		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 B.225	562.3 $[M+H]^+$
471		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.296	489.3 $[M+H]^+$

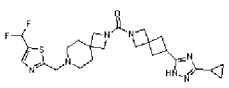
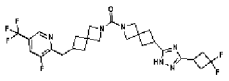
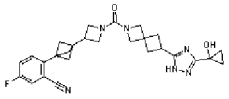
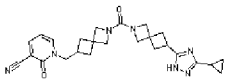
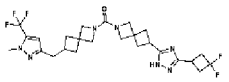
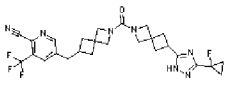
472		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.436	491.2 $[M+H]^+$
475		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.308	508.4 $[M+H]^+$
477		2-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.2 及 B.321	527.4 $[M+H]^+$
479		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.34	490.3 $[M+H]^+$
480		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-酮基-菸鹼甲腈	A.1 及 B.511	460.4 $[M+H]^+$
481		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(甲基碸亞胺基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.514	563.3 $[M+H]^+$

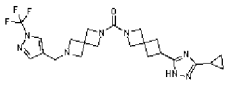
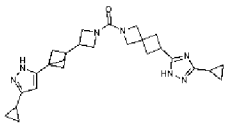
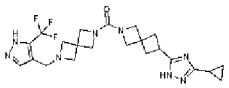
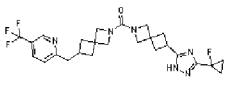
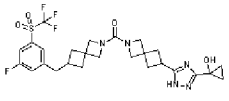
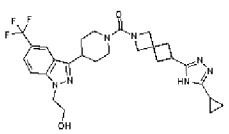
482		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 B.323	581.2 $[M+H]^+$
483		[6-[(4-三級丁基噁唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.394	466.5 $[M+H]^+$
484		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.336	568.2 $[M+H]^+$
485		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.388	495.4 $[M+H]^+$
486		4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈	A.5 及 B.322	511.4 $[M+H]^+$
487		[6-[(5-三級丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.445	483.4 $[M+H]^+$

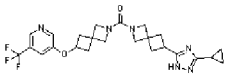
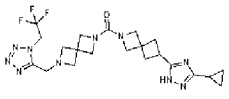
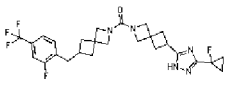
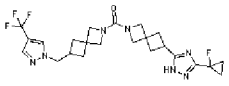
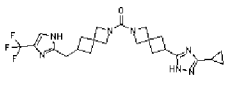
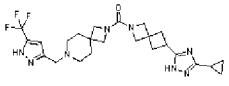
488		[6-[(4-環丙基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.391	467.4 $[M+H]^+$
489		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.401	543.4 $[M+H]^+$
490		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.5	514.3 $[M+H]^+$
491		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.309	506.3 $[M+H]^+$
492		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 M.3	526.4 $[M+H]^+$
493		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.79	545.4 $[M+H]^+$

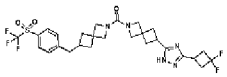
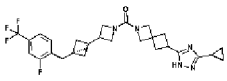
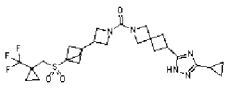
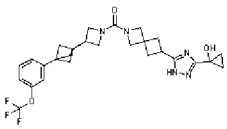
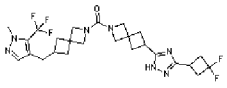
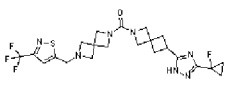
494		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.318	477.3 $[M+H]^+$
495		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 P.62	508.4 $[M+H]^+$
496		[3-[4-(環丙基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.548	483.2 $[M+H]^+$
497		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.325	423.2 $[M+H]^+$
498		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮	A.2 及 M.24	536.6 $[M+H]^+$
499		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.334	513.2 $[M+H]^+$

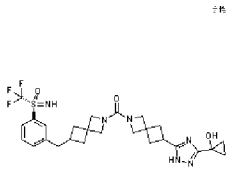
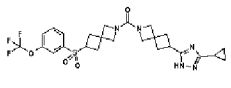
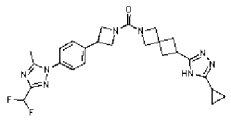
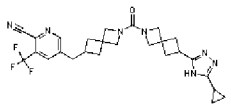
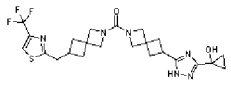
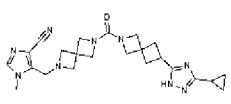
501		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.302	503.4 $[M+H]^+$
502		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 B.225	594.3 $[M+H]^+$
503		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡咿-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 B.180	521.4 $[M+H]^+$
504		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.389	508.4 $[M+H]^+$
505		[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.331	538.4 $[M+H]^+$
506		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.309	490.3 $[M+H]^+$

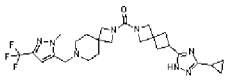
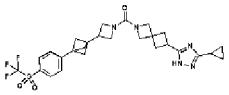
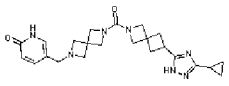
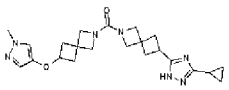
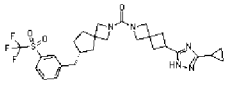
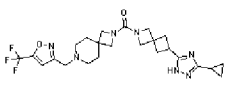
507		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.352	504.5 $[M+H]^+$
508		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.6	555.4 $[M+H]^+$
509		5-氟-2-[3-[1-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]苄腈	A.2 及 M.29	489.2 $[M+H]^+$
510		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-酮基-菸鹼甲腈	A.1 及 B.512	460.4 $[M+H]^+$
511		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.309	540.4 $[M+H]^+$
512		5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶	A.6 及 P.10	530.4 $[M+H]^+$

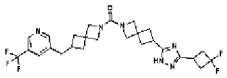
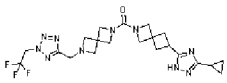
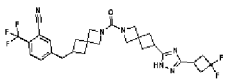
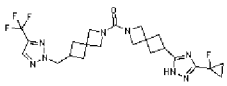
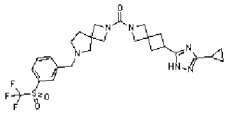
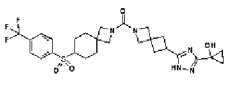
513		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.431	477.2 $[M+H]^+$
514		[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.33	460.5 $[M+H]^+$
515		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.362	477.4 $[M+H]^+$
517		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.69	505.4 $[M+H]^+$
518		[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.66	584.3 $[M+H]^+$
519		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[1-(2-羥基乙基)-5-(三氟甲基)吲唑-3-基] N-哌啶基]甲酮	A.1 及 M.45	544.2 $[M+H]^+$

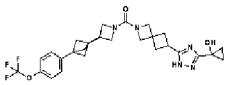
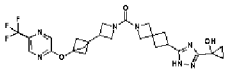
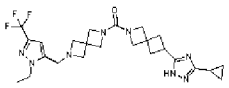
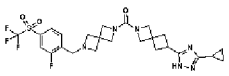
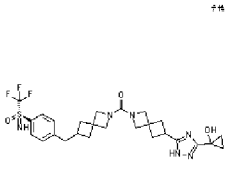
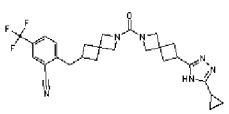
520		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.332	489.2 $[M+H]^+$
521		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.439	493.4 $[M+H]^+$
522		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.19	522.3 $[M+H]^+$
523		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.32	494.4 $[M+H]^+$
524		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.536	476.3 $[M+H]^+$
525		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.351	505.5 $[M+H]^+$

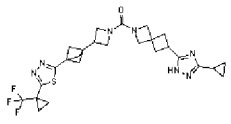
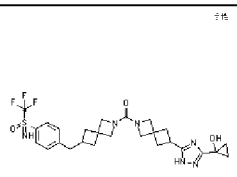
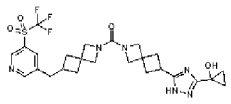
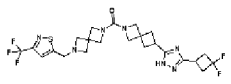
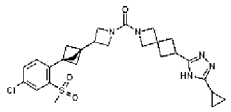
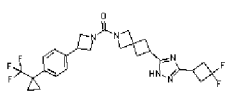
526		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 P.74	600.3 $[M+H]^+$
527		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.23	530.3 $[M+H]^+$
528		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.35	540.4 $[M+H]^+$
529		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.26	530.3 $[M+H]^+$
530		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.308	540.4 $[M+H]^+$
531		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.421	512.3 $[M+H]^+$

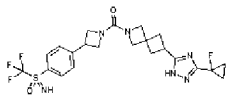
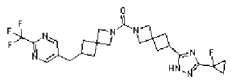
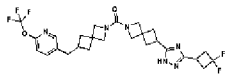
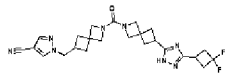
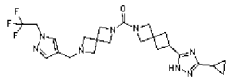
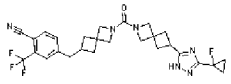
532		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.78	565.2 $[M+H]^+$
533		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.336	552.2 $[M+H]^+$
534		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.42	495.3 $[M+H]^+$
535		5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶	A.1 及 P.10	512.3 $[M+H]^+$
536		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.401	509.4 $[M+H]^+$
537		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-甲基-咪唑-4-甲腈	A.1 及 B.481	448.4 $[M+H]^+$

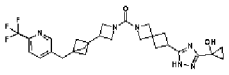
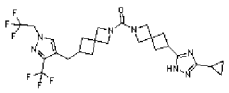
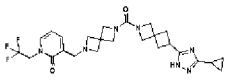
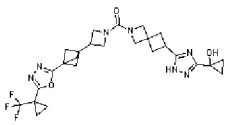
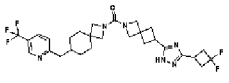
539		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.350	519.4 $[M+H]^+$
540		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吡咯-1-基]甲酮	A.1 及 M.4	562.2 $[M+H]^+$
541		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮	A.1 及 B.519	436.4 $[M+H]^+$
542		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1-甲基吡唑-4-基)氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.390	424.4 $[M+H]^+$
543		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.316	564.3 $[M+H]^+$
544		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.387	506.4 $[M+H]^+$

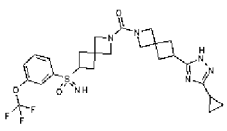
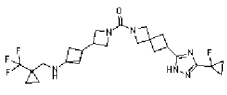
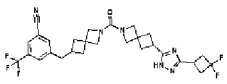
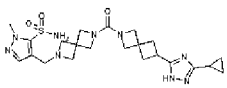
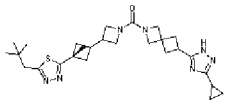
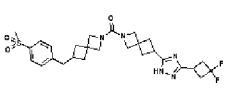
545		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.71	537.4 $[M+H]^+$
546		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.437	493.4 $[M+H]^+$
547		5-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.5 及 B.13	561.4 $[M+H]^+$
548		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 P.50	495.4 $[M+H]^+$
549		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.323	565.3 $[M+H]^+$
550		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.2 及 B.337	580.2 $[M+H]^+$

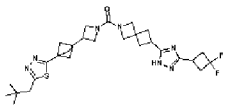
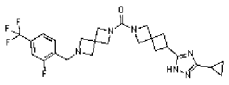
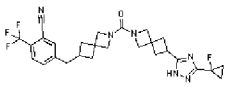
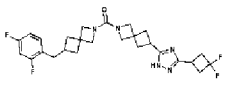
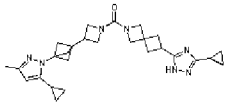
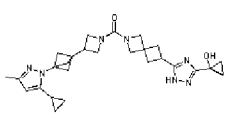
551		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.5	530.3 $[M+H]^+$
552		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.19	532.4 $[M+H]^+$
553		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-乙基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.427	505.5 $[M+H]^+$
554		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.396	569.2 $[M+H]^+$
555		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.314	565.2 $[M+H]^+$
556		2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.321	511.4 $[M+H]^+$

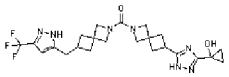
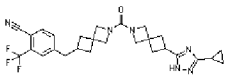
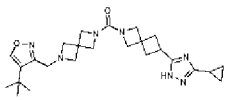
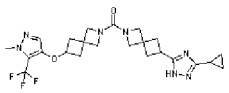
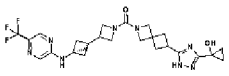
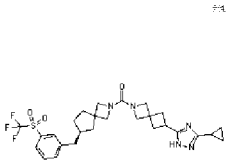
557		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.6	546.5 $[M+H]^+$
558		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.313	565.2 $[M+H]^+$
560		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.13	567.2 $[M+H]^+$
561		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.421	544.3 $[M+H]^+$
562		[3-[3-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.1	542.2 $[M+H]^+$
563		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 B.161	522.4 $[M+H]^+$

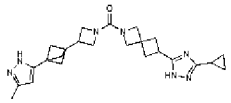
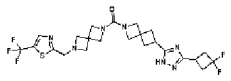
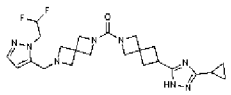
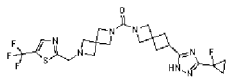
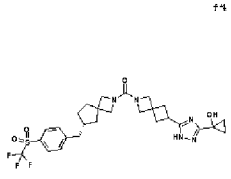
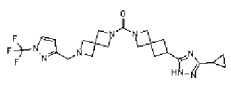
564		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 B.539	513.3 $[M+H]^+$
565		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.10	506.4 $[M+H]^+$
566		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.302	553.4 $[M+H]^+$
567		1-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈	A.5 及 B.354	489.4 $[M+H]^+$
568		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.403	491.4 $[M+H]^+$
569		4-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.6 及 B.307	529.4 $[M+H]^+$

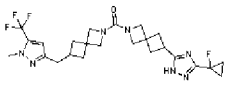
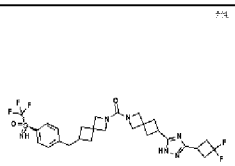
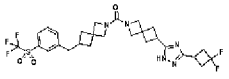
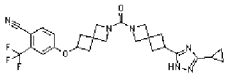
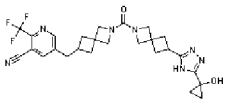
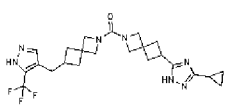
570		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.7	529.4 $[M+H]^+$
571		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.408	558.4 $[M+H]^+$
572		3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.521	518.3 $[M+H]^+$
573		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.18	546.5 $[M+H]^+$
574		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.5 及 B.25	565.4 $[M+H]^+$

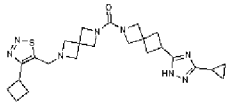
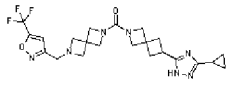
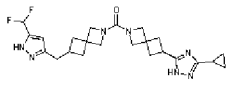
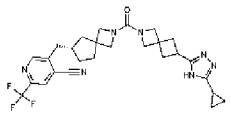
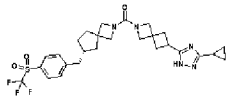
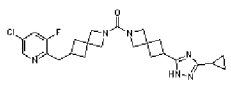
575		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.339	551.2 $[M+H]^+$
578		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)-環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.6 及 B.256	509.4 $[M+H]^+$
579		3-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.5 及 B.306	561.4 $[M+H]^+$
580		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-甲基-吡唑-3-磺醯胺	A.1 及 B.465	502.2 $[M+H]^+$
581		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.3	508.3 $[M+H]^+$
582		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.7	546.4 $[M+H]^+$

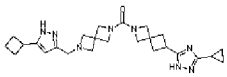
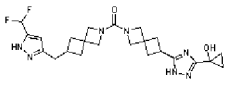
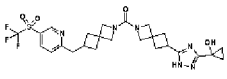
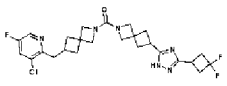
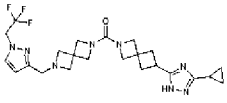
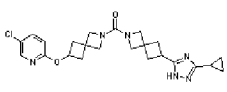
583		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 M.3	558.5 $[M+H]^+$
584		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.523	505.5 $[M+H]^+$
585		5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.6 及 B.13	529.4 $[M+H]^+$
586		[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.18	504.4 $[M+H]^+$
587		[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 E.8	474.4 $[M+H]^+$
588		[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 E.8	490.4 $[M+H]^+$

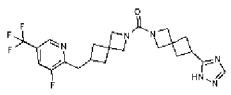
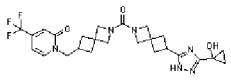
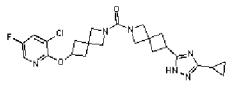
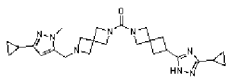
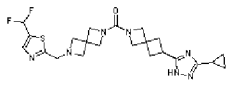
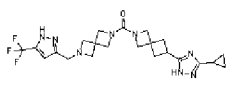
589		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.7	492.4 $[M+H]^+$
590		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.307	511.4 $[M+H]^+$
591		[6-[(4-三級丁基異噁唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.468	466.5 $[M+H]^+$
592		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.463	492.2 $[M+H]^+$
593		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.21	531.3 $[M+H]^+$
594		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 P.96	564.3 $[M+H]^+$

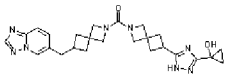
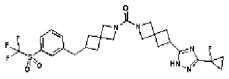
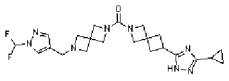
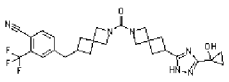
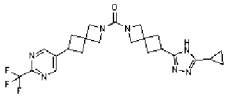
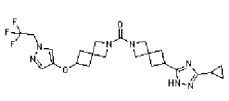
595		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.32	434.3 $[M+H]^+$
596		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.420	544.3 $[M+H]^+$
597		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.471	473.3 $[M+H]^+$
598		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.420	512.3 $[M+H]^+$
599		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 B.315	580.3 $[M+H]^+$
601		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.406	477.2 $[M+H]^+$

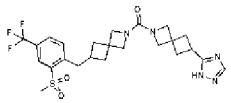
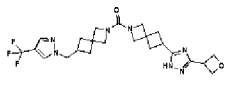
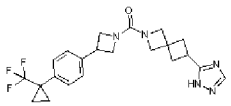
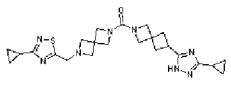
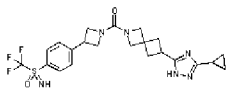
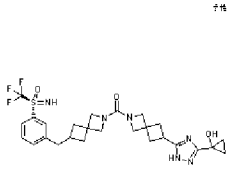
602		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.309	508.4 $[M+H]^+$
603		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.314	599.3 $[M+H]^+$
604		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.16	600.3 $[M+H]^+$
605		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.340	513.2 $[M+H]^+$
606		5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈	A.2 及 P.11	528.3 $[M+H]^+$
607		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.407	476.4 $[M+H]^+$

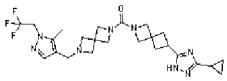
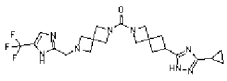
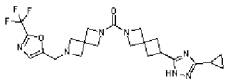
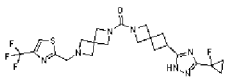
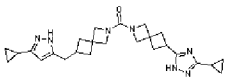
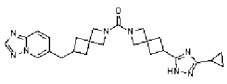
608		[6-[(4-環丁基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.385	481.4 $[M+H]^+$
609		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.435	478.2 $[M+H]^+$
610		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.62	458.3 $[M+H]^+$
611		5-[[(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈	A.1 及 P.90	526.5 $[M+H]^+$
612		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.315	564.3 $[M+H]^+$
613		[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.305	471.4 $[M+H]^+$

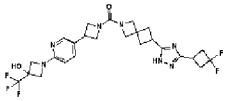
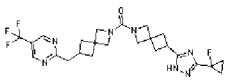
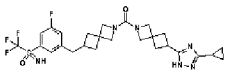
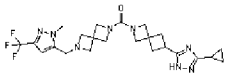
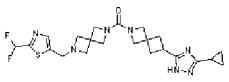
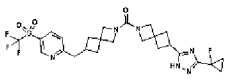
614		[6-[(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.477	463.3 $[M+H]^+$
615		[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.62	474.3 $[M+H]^+$
616		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.12	567.2 $[M+H]^+$
617		[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.73	521.3 $[M+H]^+$
618		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.397	491.2 $[M+H]^+$
619		[6-[(5-氯-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.341	455.2 $[M+H]^+$

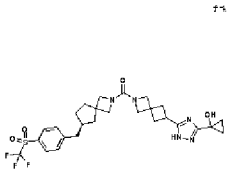
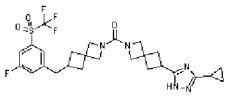
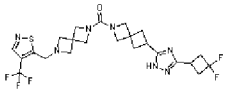
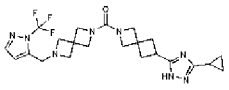
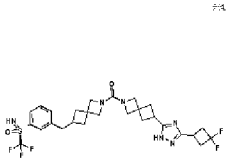
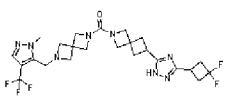
620		[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.6	465.4 $[M+H]^+$
621		1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮	A.2 及 P.23	519.3 $[M+H]^+$
622		[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.343	473.3 $[M+H]^+$
623		[6-[(5-環丙基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.476	463.3 $[M+H]^+$
624		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.434	476.2 $[M+H]^+$
625		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.460	477.3 $[M+H]^+$

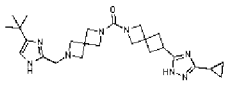
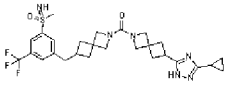
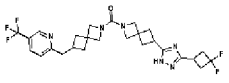
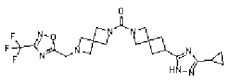
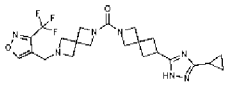
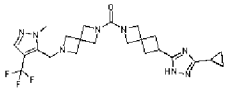
626		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.345	475.5 $[M+H]^+$
627		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.16	568.4 $[M+H]^+$
628		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.472	459.2 $[M+H]^+$
629		4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.2 及 B.307	527.4 $[M+H]^+$
630		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.49	474.2 $[M+H]^+$
631		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.464	492.2 $[M+H]^+$

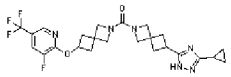
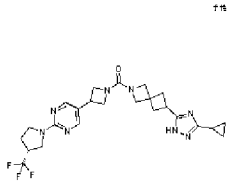
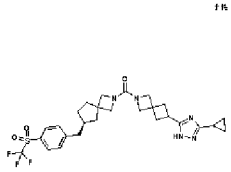
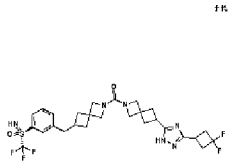
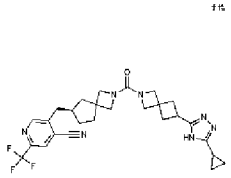
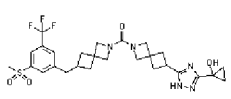
633		[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.20	524.4 $[M+H]^+$
634		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.32	492.3 $[M+H]^+$
635		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.10 及 B.161	432.5 $[M+H]^+$
637		[6-[(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.360	467.4 $[M+H]^+$
638		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.539	495.2 $[M+H]^+$
639		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.77	565.2 $[M+H]^+$

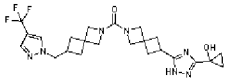
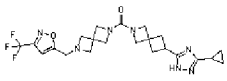
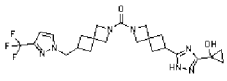
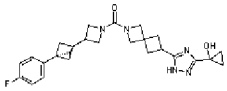
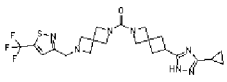
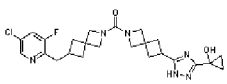
640		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.405	505.3 $[M+H]^+$
641		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.455	477.2 $[M+H]^+$
642		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.446	478.2 $[M+H]^+$
643		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.363	512.3 $[M+H]^+$
644		[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.409	448.4 $[M+H]^+$
645		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.345	459.5 $[M+H]^+$

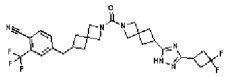
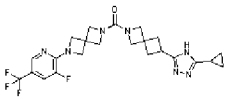
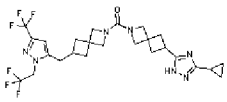
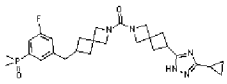
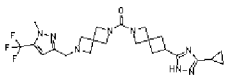
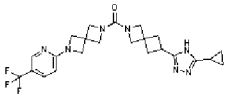
646		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 B.196	554.3 $[M+H]^+$
647		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.14	506.4 $[M+H]^+$
649		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.541	567.3 $[M+H]^+$
650		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.426	491.2 $[M+H]^+$
651		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(二氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.480	476.2 $[M+H]^+$
652		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 P.12	569.3 $[M+H]^+$

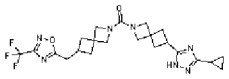
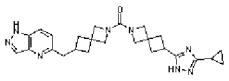
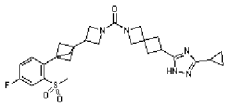
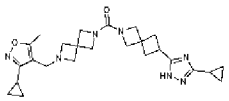
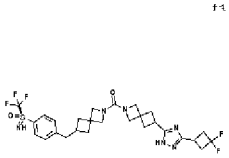
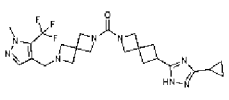
653		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 P.95	580.3 $[M+H]^+$
654		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.66	568.2 $[M+H]^+$
655		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.430	544.3 $[M+H]^+$
656		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.452	477.2 $[M+H]^+$
657		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 P.77	599.3 $[M+H]^+$
658		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.423	541.4 $[M+H]^+$

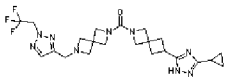
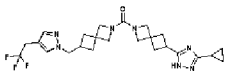
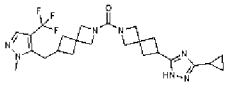
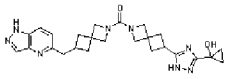
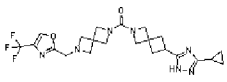
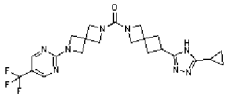
659		[6-[(4-三級丁基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.466	465.5 $[M+H]^+$
660		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.71	563.3 $[M+H]^+$
661		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.69	537.4 $[M+H]^+$
662		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.428	479.2 $[M+H]^+$
663		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.449	478.2 $[M+H]^+$
664		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.423	491.2 $[M+H]^+$

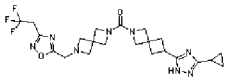
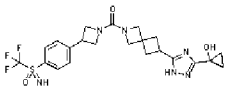
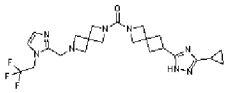
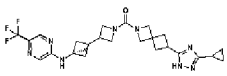
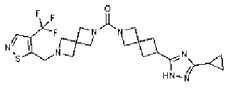
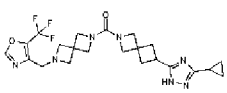
665		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.546	507.2 $[M+H]^+$
666		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吡唑-1-基]甲酮	A.1 及 B.495	503.3 $[M+H]^+$
667		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 P.95	564.3 $[M+H]^+$
668		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 P.78	599.3 $[M+H]^+$
669		5-[[(6R)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈	A.1 及 P.91	526.5 $[M+H]^+$
670		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.330	580.3 $[M+H]^+$

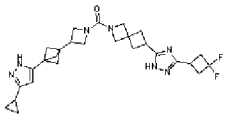
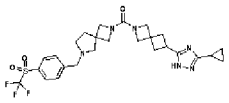
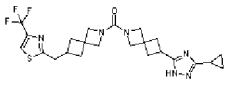
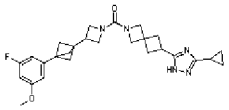
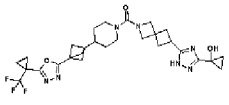
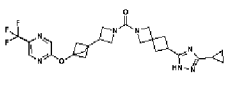
671		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.32	492.4 $[M+H]^+$
672		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.433	478.2 $[M+H]^+$
673		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.51	492.3 $[M+H]^+$
674		[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 M.9	464.3 $[M+H]^+$
675		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.422	494.2 $[M+H]^+$
676		[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.305	487.3 $[M+H]^+$

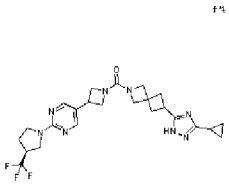
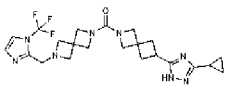
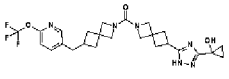
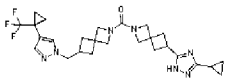
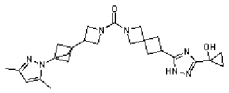
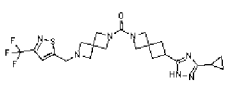
677		4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.5 及 B.307	561.4 $[M+H]^+$
678		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.367	492.2 $[M+H]^+$
679		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.415	558.4 $[M+H]^+$
680		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-二甲基磷醯基-5-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.356	512.4 $[M+H]^+$
681		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.424	491.2 $[M+H]^+$
682		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.366	474.2 $[M+H]^+$

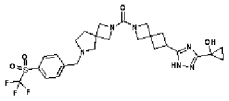
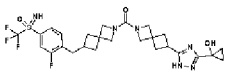
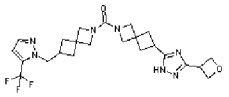
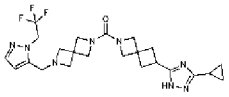
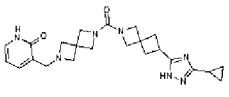
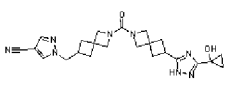
683		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.414	478.3 $[M+H]^+$
684		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.346	459.4 $[M+H]^+$
685		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.31	526.3 $[M+H]^+$
686		[6-[(3-環丙基-5-甲基-異噁唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.475	464.4 $[M+H]^+$
687		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.313	599.3 $[M+H]^+$
688		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.425	491.2 $[M+H]^+$

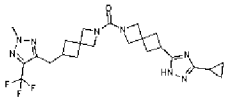
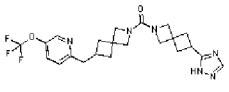
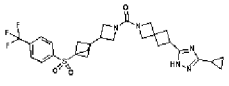
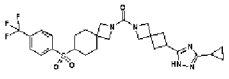
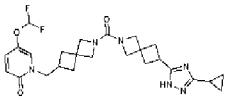
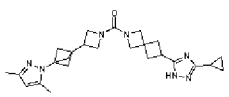
689		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.438	492.2 $[M+H]^+$
690		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.418	490.4 $[M+H]^+$
691		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.310	490.3 $[M+H]^+$
692		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.346	475.4 $[M+H]^+$
693		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.448	478.2 $[M+H]^+$
694		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.372	475.2 $[M+H]^+$

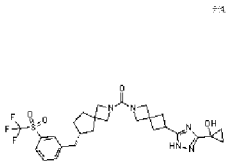
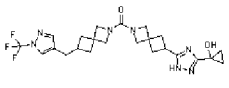
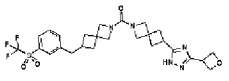
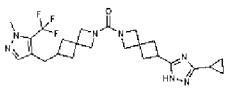
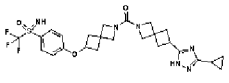
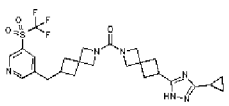
695		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.444	493.2 $[M+H]^+$
697		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.539	511.2 $[M+H]^+$
698		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.456	491.2 $[M+H]^+$
699		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-胺基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.21	515.3 $[M+H]^+$
700		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.430	494.2 $[M+H]^+$
701		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.450	478.2 $[M+H]^+$

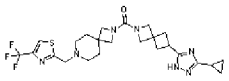
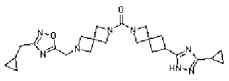
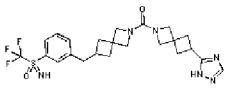
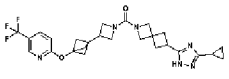
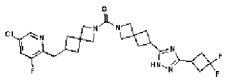
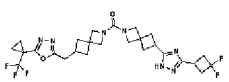
702		[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 M.33	510.4 $[M+H]^+$
703		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.327	565.4 $[M+H]^+$
704		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.401	493.4 $[M+H]^+$
705		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.30	478.3 $[M+H]^+$
706		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環-[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮	A.2 及 M.18	574.5 $[M+H]^+$
707		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.19	516.5 $[M+H]^+$

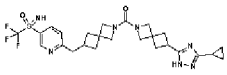
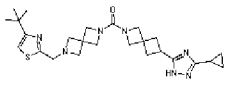
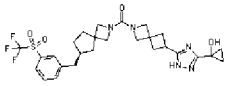
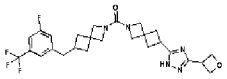
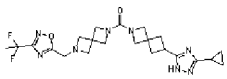
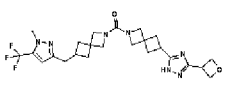
708		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.496	503.3 $[M+H]^+$
709		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.457	477.2 $[M+H]^+$
710		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.302	519.4 $[M+H]^+$
711		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.377	516.3 $[M+H]^+$
712		[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 M.25	464.4 $[M+H]^+$
713		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.421	494.2 $[M+H]^+$

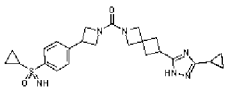
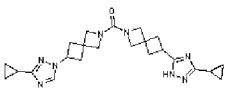
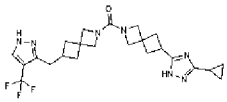
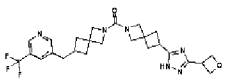
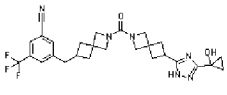
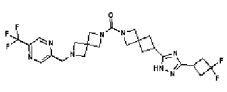
714		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 B.327	581.3 $[M+H]^+$
715		[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.497	583.2 $[M+H]^+$
716		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.311	492.3 $[M+H]^+$
717		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.451	491.2 $[M+H]^+$
718		3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮	A.1 及 B.395*	436.4 $[M+H]^+$
719		1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈	A.2 及 B.354	449.3 $[M+H]^+$

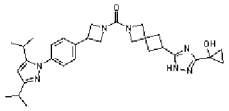
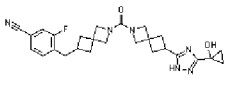
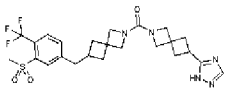
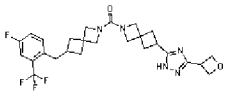
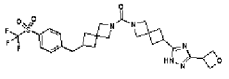
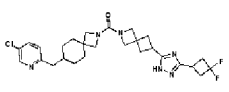
720		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.413	491.3 $[M+H]^+$
721		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.5	463.4 $[M+H]^+$
722		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.34	562.2 $[M+H]^+$
723		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.337	564.2 $[M+H]^+$
724		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲氧基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.513	501.4 $[M+H]^+$
725		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.25	448.4 $[M+H]^+$

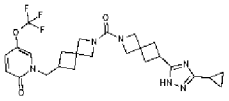
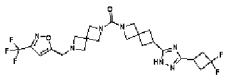
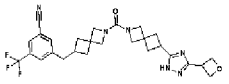
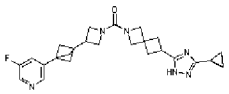
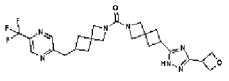
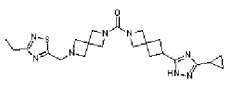
726		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 B.316	580.3 $[M+H]^+$
727		[6-[3-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.335	492.4 $[M+H]^+$
728		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.16	566.4 $[M+H]^+$
729		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.308	490.3 $[M+H]^+$
730		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.386	551.2 $[M+H]^+$
731		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.13	551.2 $[M+H]^+$

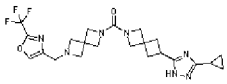
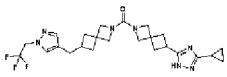
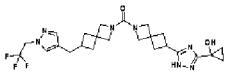
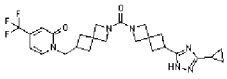
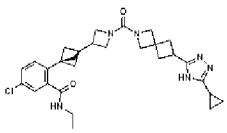
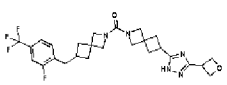
732		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.429	522.4 $[M+H]^+$
733		[6-[[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.473	465.3 $[M+H]^+$
734		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基磺亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.1	509.4 $[M+H]^+$
736		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.20	515.2 $[M+H]^+$
737		[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.305	521.3 $[M+H]^+$
738		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.317	568.4 $[M+H]^+$

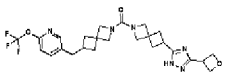
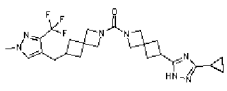
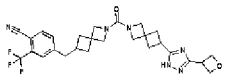
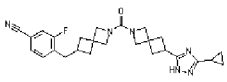
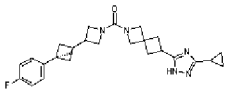
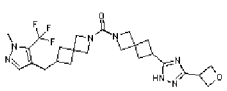
739		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基碸亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.504	550.3 $[M+H]^+$
740		[6-[(4-三級丁基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.440	482.3 $[M+H]^+$
741		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 P.96	580.3 $[M+H]^+$
742		[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.77	520.4 $[M+H]^+$
743		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.470	475.2 $[M+H]^+$
744		[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.309	506.3 $[M+H]^+$

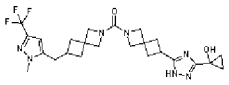
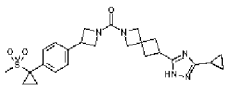
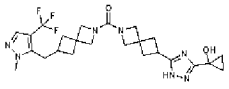
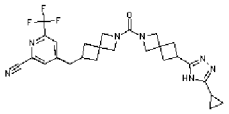
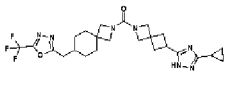
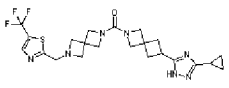
745		[3-[4-(環丙基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.548	467.3 $[M+H]^+$
746		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.494	435.3 $[M+H]^+$
747		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.410	476.4 $[M+H]^+$
748		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.71	503.4 $[M+H]^+$
749		3-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.2 及 B.306	527.3 $[M+H]^+$
750		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.105	539.3 $[M+H]^+$

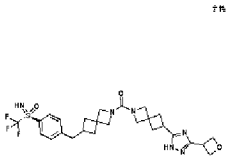
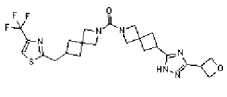
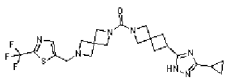
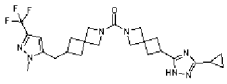
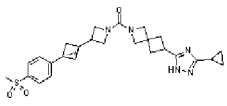
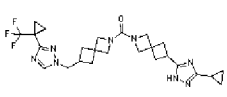
751		[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.197	530.5 $[M+H]^+$
752		3-氟-4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈	A.2 及 B.322	477.3 $[M+H]^+$
753		[6-[3-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.21	524.4 $[M+H]^+$
754		[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.17	520.4 $[M+H]^+$
755		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 P.74	566.4 $[M+H]^+$
756		[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.87	531.4 $[M+H]^+$

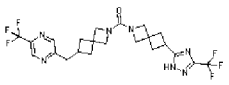
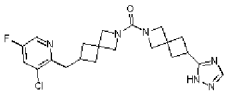
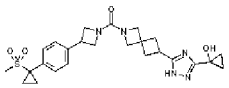
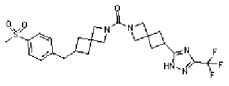
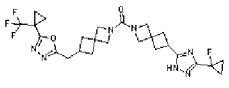
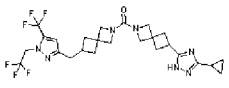
757		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.510	519.3 $[M+H]^+$
758		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.433	528.3 $[M+H]^+$
759		3-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.7 及 B.306	527.3 $[M+H]^+$
760		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-氟-3-吡啶基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.8	449.3 $[M+H]^+$
761		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.4	504.3 $[M+H]^+$
762		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.555	455.2 $[M+H]^+$

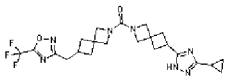
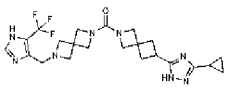
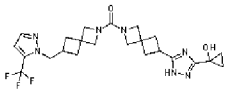
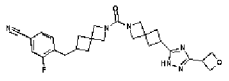
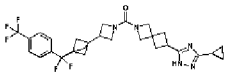
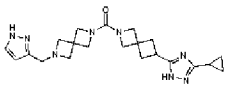
763		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.447	478.2 $[M+H]^+$
764		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.37	490.3 $[M+H]^+$
765		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.37	506.3 $[M+H]^+$
766		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮	A.1 及 P.23	503.3 $[M+H]^+$
767		5-氯-2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-N-乙基-苯甲醯胺	A.1 及 M.28	535.2 $[M+H]^+$
768		[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.19	520.4 $[M+H]^+$

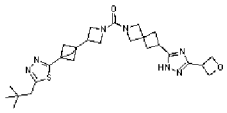
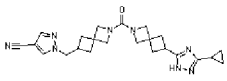
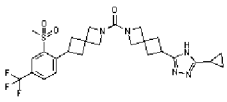
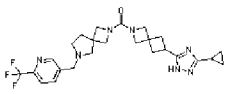
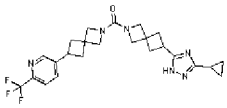
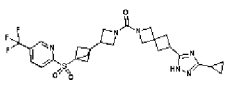
769		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.302	519.4 $[M+H]^+$
770		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.312	490.3 $[M+H]^+$
771		4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.7 及 B.307	527.4 $[M+H]^+$
772		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈	A.1 及 B.322	461.3 $[M+H]^+$
773		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.9	448.3 $[M+H]^+$
774		[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.308	506.4 $[M+H]^+$

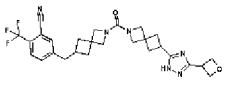
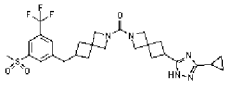
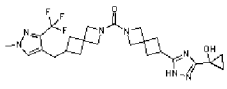
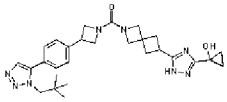
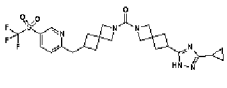
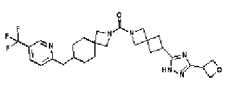
775		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 P.31	506.3 $[M+H]^+$
776		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 B.540	482.3 $[M+H]^+$
777		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.310	506.3 $[M+H]^+$
778		4-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-(三氟甲基)2-氰吡啶	A.1 及 B.537	512.4 $[M+H]^+$
779		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.1 及 B.535	506.5 $[M+H]^+$
780		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.420	494.2 $[M+H]^+$

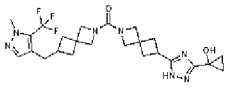
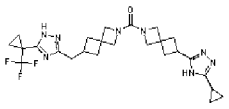
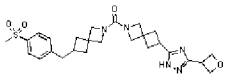
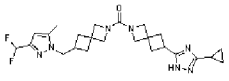
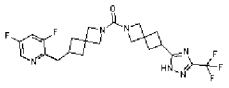
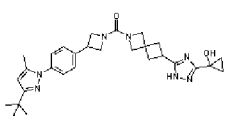
782		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.314	565.4 $[M+H]^+$
783		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.401	509.3 $[M+H]^+$
784		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-5-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.347	494.3 $[M+H]^+$
785		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.31	490.3 $[M+H]^+$
786		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.27	508.3 $[M+H]^+$
787		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.384	517.4 $[M+H]^+$

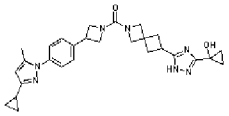
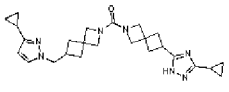
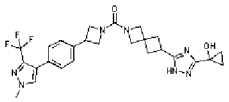
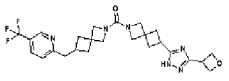
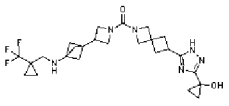
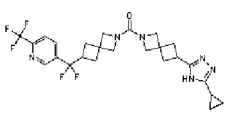
788		[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.8 及 B.4	516.3 $[M+H]^+$
789		[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.73	431.4 $[M+H]^+$
790		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.540	498.3 $[M+H]^+$
791		[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.8 及 B.7	524.3 $[M+H]^+$
792		[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.6 及 B.317	536.4 $[M+H]^+$
793		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.416	558.4 $[M+H]^+$

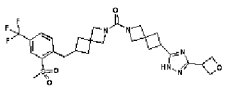
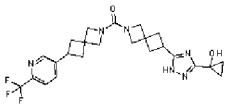
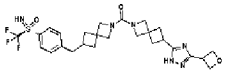
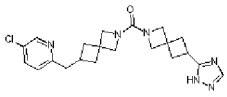
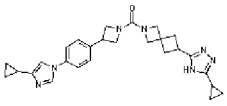
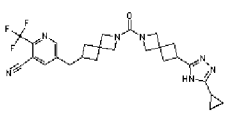
794		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.400	478.3 $[M+H]^+$
795		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.458	477.2 $[M+H]^+$
796		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.311	492.3 $[M+H]^+$
797		3-氟-4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈	A.7 及 B.322	477.4 $[M+H]^+$
798		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)-苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.10	548.2 $[M+H]^+$
799		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.469	409.3 $[M+H]^+$

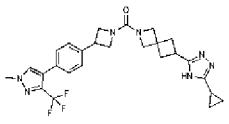
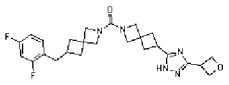
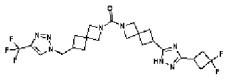
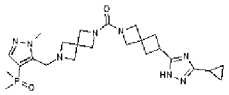
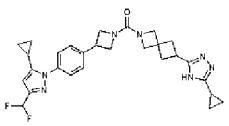
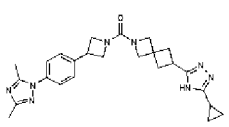
800		[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 M.3	524.4 $[M+H]^+$
801		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈	A.1 及 B.354	433.3 $[M+H]^+$
803		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.371	550.2 $[M+H]^+$
804		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.1 及 B.326	502.5 $[M+H]^+$
805		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.493	473.3 $[M+H]^+$
807		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.22	563.2 $[M+H]^+$

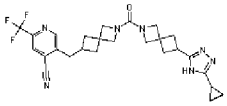
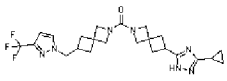
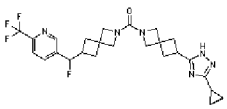
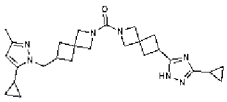
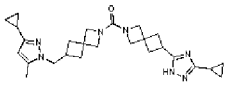
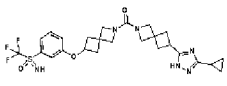
808		5-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.7 及 B.13	527.3 $[M+H]^+$
809		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.330	564.3 $[M+H]^+$
810		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.312	506.3 $[M+H]^+$
812		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-新戊基三唑-4-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.280	517.5 $[M+H]^+$
813		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.12	551.2 $[M+H]^+$
814		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	A.7 及 B.25	531.4 $[M+H]^+$

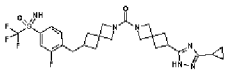
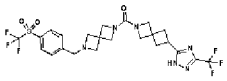
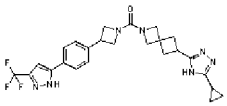
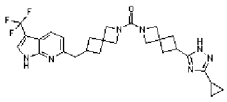
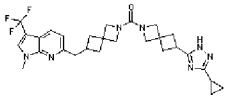
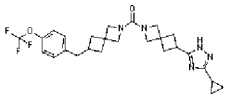
815		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.308	506.3 $[M+H]^+$
816		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.398	517.3 $[M+H]^+$
817		[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.7	512.4 $[M+H]^+$
818		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.393	472.3 $[M+H]^+$
819		[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.8 及 B.72	483.3 $[M+H]^+$
820		[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.198	516.6 $[M+H]^+$

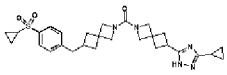
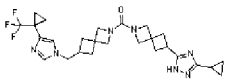
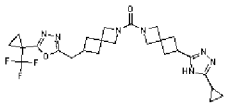
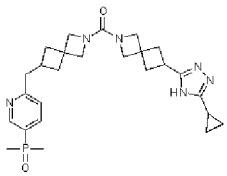
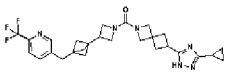
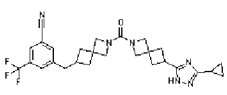
821		[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.209	500.5 $[M+H]^+$
822		[6-[(3-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.417	448.4 $[M+H]^+$
823		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 M.44	528.4 $[M+H]^+$
824		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.69	503.3 $[M+H]^+$
825		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.2 及 B.256	507.4 $[M+H]^+$
826		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.533	523.5 $[M+H]^+$

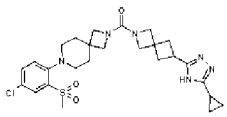
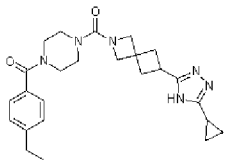
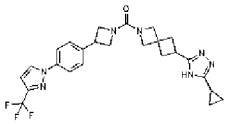
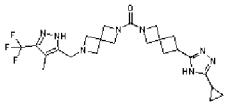
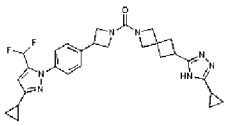
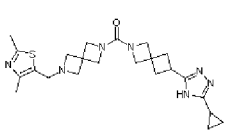
827		[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.20	580.4 $[M+H]^+$
829		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.493	489.3 $[M+H]^+$
830		[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.313	565.4 $[M+H]^+$
831		[6-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.15	413.4 $[M+H]^+$
832		[3-[4-(4-環丙基咪唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.41	235.8 $[M+H]^{2+}$
833		5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈	A.1 及 P.11	512.4 $[M+H]^+$

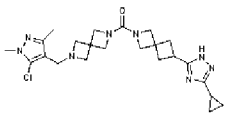
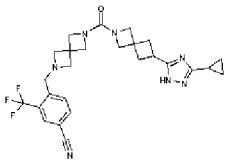
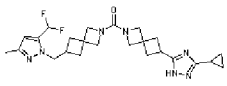
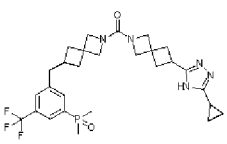
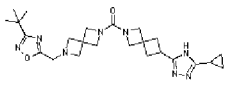
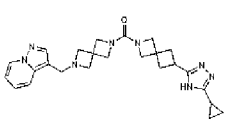
834		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.44	512.4 $[M+H]^+$
835		[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.7 及 B.18	470.4 $[M+H]^+$
837		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.399	527.4 $[M+H]^+$
838		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.453	499.4 $[M+H]^+$
839		[3-[4-[5-環丙基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.46	520.4 $[M+H]^+$
841		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.39	457.4 $[M-H]^-$

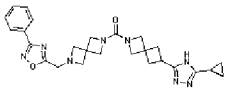
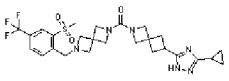
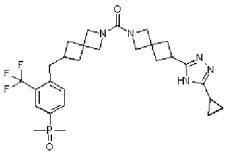
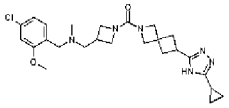
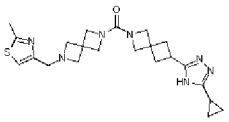
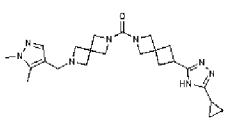
843		5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈	A.1 及 B.374	512.4 $[M+H]^+$
844		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 P.51	476.4 $[M+H]^+$
845		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[氟-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.534	505.2 $[M+H]^+$
846		[6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.411	462.4 $[M+H]^+$
847		[6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.412	462.4 $[M+H]^+$
848		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.50	551.2 $[M+H]^+$

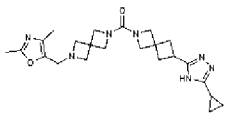
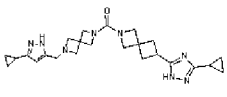
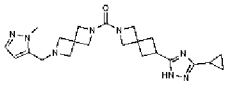
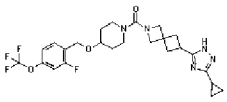
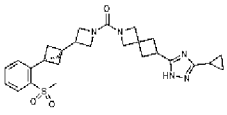
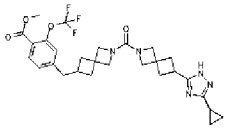
849		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.497	567.2 $[M+H]^+$
850		[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.8 及 B.54	579.3 $[M+H]^+$
851		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.43	498.3 $[M+H]^+$
853		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.500	524.5 $[M+H]^+$
856		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.501	538.4 $[M+H]^+$
857		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.506	502.3 $[M+H]^+$

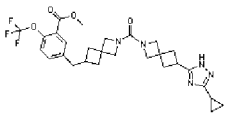
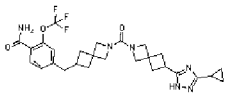
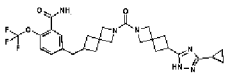
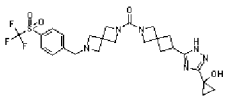
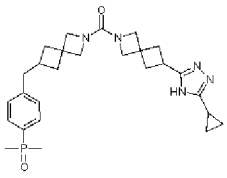
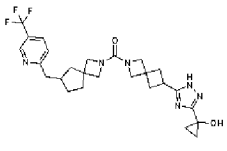
859		[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.331	522.4 $[M+H]^+$
860		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.538	516.4 $[M+H]^+$
862		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.317	518.3 $[M+H]^+$
863		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 E.2	493.4 $[M+H]^+$
866		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.8	513.4 $[M+H]^+$
867		3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.306	511.4 $[M+H]^+$

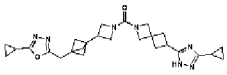
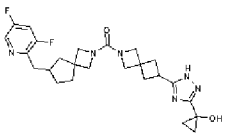
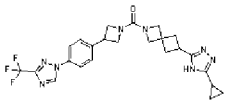
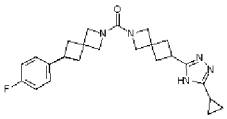
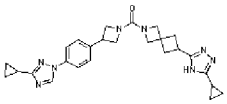
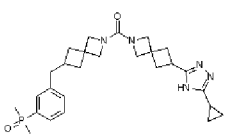
868		[7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.49	273.3 $[M+H]^{2+}$
869		[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]N-哌啉基]-(4-乙基苯基)甲酮	A.1 及 M.48	449.3 $[M+H]^{+}$
873		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.40	498.5 $[M+H]^{+}$
874		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.517	491.3 $[M+H]^{+}$
875		[3-[4-[3-環丙基-5-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.47	520.4 $[M+H]^{+}$
877		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.490	454.2 $[M+H]^{+}$

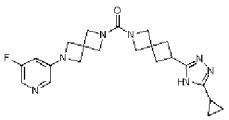
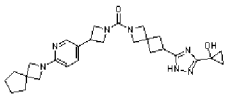
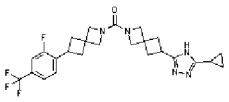
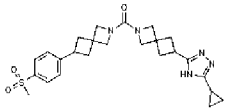
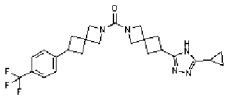
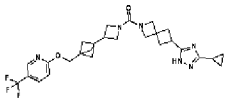
878		[6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.375	515.3 $[M+HCOO]^-$
882		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)苄腈	A.1 及 B.515	512.2 $[M+H]^+$
883		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-3-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.392	472.3 $[M+H]^+$
884		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.499	562.3 $[M+H]^+$
886		[6-[(3-三級丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.474	467.3 $[M+H]^+$
887		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.484	459.3 $[M+H]^+$

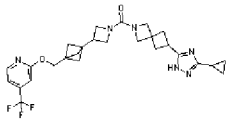
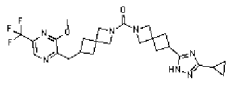
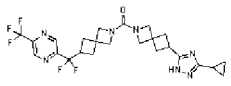
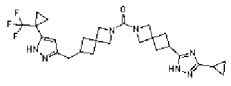
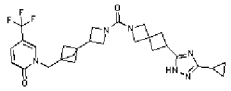
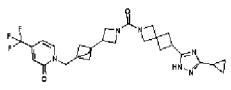
888		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.462	487.3 $[M+H]^+$
889		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.516	565.2 $[M+H]^+$
890		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.498	562.3 $[M+H]^+$
894		[3-[[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.52	485.2 $[M+H]^+$
896		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基噻唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.524	440.2 $[M+H]^+$
897		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.522	437.3 $[M+H]^+$

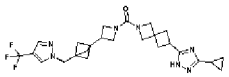
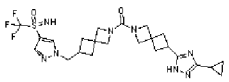
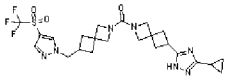
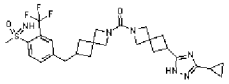
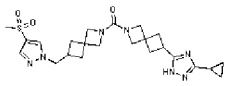
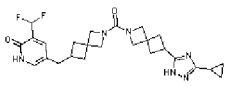
898		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.489	438.2 $[M+H]^+$
900		[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.482	449.3 $[M+H]^+$
901		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.479	423.3 $[M+H]^+$
905		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]氧 N-哌啶基]甲酮	A.1 及 B.554	524.2 $[M+H]^+$
909		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(2-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.11	508.3 $[M+H]^+$
911		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯	A.1 及 B.508	560.3 $[M+H]^+$

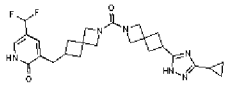
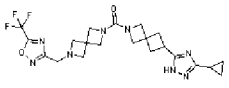
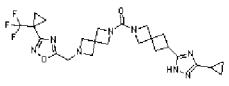
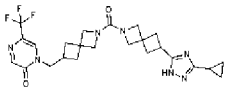
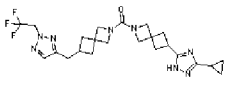
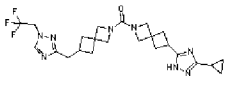
912		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯	A.1 及 B.507	560.3 $[M+H]^+$
913		4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	A.1 及 B.358	545.2 $[M+H]^+$
914		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	A.1 及 B.359	545.2 $[M+H]^+$
920		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.54	600.2 $[M+H]^+$
926		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-二甲基磷醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 E.1	494.3 $[M+H]^+$
927		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮	A.2 及 B.26	517.4 $[M+H]^+$

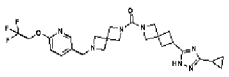
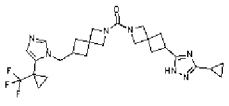
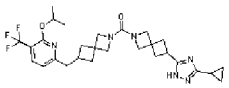
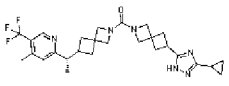
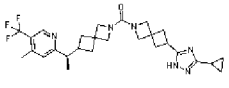
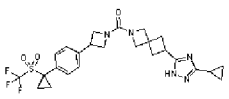
928		[3-[3-[(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 M.12	476.4 $[M+H]^+$
929		[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.92	485.4 $[M+H]^+$
930		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.51	499.4 $[M+H]^+$
931		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.370	357.2 $[M+H]^+$
934		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.38	469.5 $[M-H]^-$
935		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.492	492.5 $[M+H]^+$

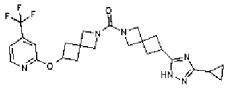
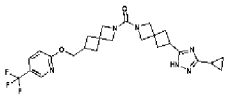
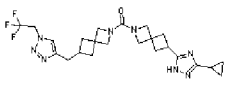
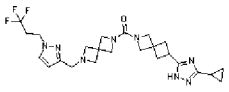
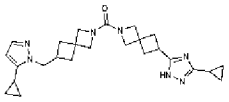
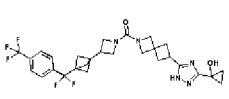
936		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.378	424.4 $[M+H]^+$
937		[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 B.222	490.5 $[M+H]^+$
938		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.328	490.3 $[M+H]^+$
939		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.324	482.3 $[M+H]^+$
940		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.538	472.2 $[M+H]^+$
941		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.13	529.3 $[M+H]^+$

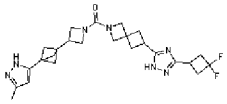
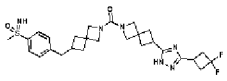
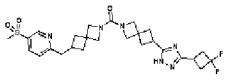
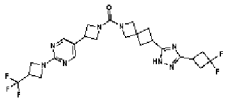
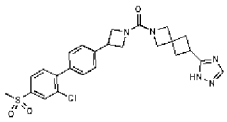
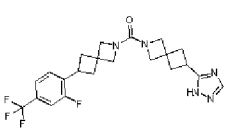
942		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.14	529.4 $[M+H]^+$
943		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡哄-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.544	518.3 $[M+H]^+$
944		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[5-(三氟甲基)吡哄-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.531	524.3 $[M+H]^+$
945		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.505	516.4 $[M+H]^+$
946		1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮	A.1 及 M.15	529.3 $[M+H]^+$
947		1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶酮	A.1 及 M.16	529.3 $[M+H]^+$

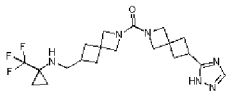
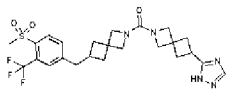
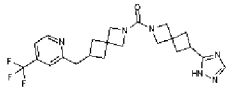
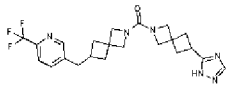
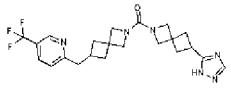
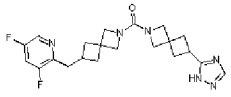
949		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.17	502.3 $[M+H]^+$
950		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.530	539.3 $[M+H]^+$
951		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-三氟甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.529	540.3 $[M+H]^+$
952		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.512	563.3 $[M+H]^+$
953		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.528	486.4 $[M+H]^+$
954		5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(二氟甲基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.503	485.3 $[M+H]^+$

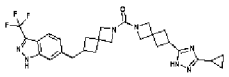
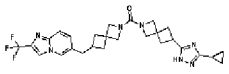
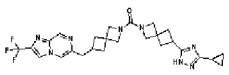
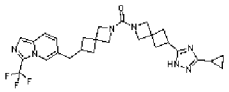
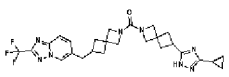
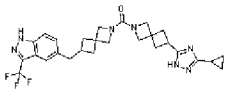
956		3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-吡啶酮	A.1 及 B.511	485.3 $[M+H]^+$
957		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.525	479.3 $[M+H]^+$
959		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.526	519.4 $[M+H]^+$
960		1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咔-2-酮	A.1 及 B.551	504.3 $[M+H]^+$
961		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.441	491.4 $[M+H]^+$
962		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.442	491.3 $[M+H]^+$

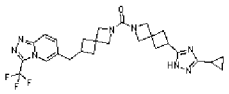
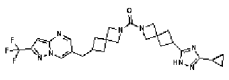
963		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.520	518.4 $[M+H]^+$
964		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.509	516.5 $[M+H]^+$
965		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-異丙氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.545	545.5 $[M+H]^+$
966		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1S)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.543	515.4 $[M+H]^+$
967		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1R)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.542	515.4 $[M+H]^+$
968		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-三氟甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.1 及 M.37	536.4 $[M+H]^+$

969		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.527	489.4 $[M+H]^+$
970		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.552	503.4 $[M+H]^+$
971		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.467	491.4 $[M+H]^+$
972		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.518	505.4 $[M+H]^+$
973		[6-[(5-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.411	448.4 $[M+H]^+$
974		[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.2 及 M.10	564.4 $[M+H]^+$

975		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 M.32	484.4 $[M+H]^+$
976		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.78	545.4 $[M+H]^+$
977		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.5 及 B.75	547.4 $[M+H]^+$
978		[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮	A.5 及 B.185	539.3 $[M+H]^+$
981		[3-[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.252	512.5 $[M+H]^+$
982		[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.538	450.4 $[M+H]^+$

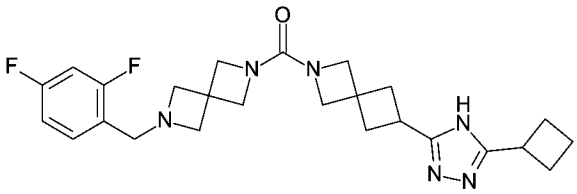
983		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.29	425.4 $[M+H]^+$
984		[6-[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.24	524.4 $[M+H]^+$
985		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.74	447.4 $[M+H]^+$
986		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.3	447.4 $[M+H]^+$
987		[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.69	447.4 $[M+H]^+$
988		[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.10 及 B.72	415.4 $[M+H]^+$

989		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.556	526.3 $[M+H]^+$
990		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.557	526.3 $[M+H]^+$
991		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.558	527.3 $[M+H]^+$
992		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.559	526.3 $[M+H]^+$
993		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.560	527.3 $[M+H]^+$
994		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.561	526.3 $[M+H]^+$

995		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.562	527.3 $[M+H]^+$
996		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.1 及 B.563	527.3 $[M+H]^+$

【0406】 ***實例158***

【0407】 **[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮**



【0408】 向 2-[6-(2,4-二氟苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲腈 (108 mg, 0.287 mmol) 在 1-丁醇 (1.6 mL) 中的溶液中添加環丁烷甲醯肼 (CAS: 98069-56-8) (98.3 mg, 0.861 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯 (65.6 mg, 0.431 mmol)，然後將反應在 110°C 攪拌 18 小時。進一步添加環丁烷甲醯肼 (98.3mg, 0.861 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯 (65.6 mg, 0.431 mmol)，然後將反應混合物在 160°C 在微波輻射下攪拌 20 小時。在真空中去除揮發物。將粗殘餘物溶解於 DMF 中，其直接進行反相 HPLC 純化，以得到標題化合物 (39.7 mg)。MS (ESI): m/z = 469.4 $[M+H]^+$

【0409】 步驟 a) *2-(1,2,4-三唑-1-羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲腈*

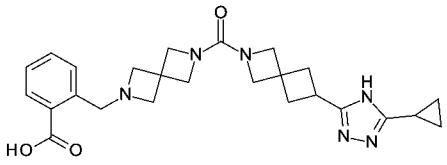
【0410】 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1374658-94-2) (1.0 g, 4.41 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加 TFA (1.02 mL, 13.2 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。然後將反應混合物用 10 mL 二氯甲烷稀釋並冷卻至 0°C，然後添加 DIPEA (4.62 mL, 13.2 mmol) 及雙(1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (760 mg, 4.63 mmol)。然後將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時並在 RT 攪拌 18 小時。然後將反應用二氯甲烷稀釋並用 Na_2CO_3 1 M 水溶液洗滌。收集有機相，且水相用二氯甲烷反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，以得到 1120 mg 粗製標題化合物 (純度大約為 85%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z = 218.1 $[M+H]^+$

【0411】 步驟 b) *2-[6-(2,4-二氟苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲腈*

【0412】 向 2-(1,2,4-三唑-1-羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲腈 (1.15 g, 5.29 mmol) 在乙腈 (25 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (5.55 mL, 31.8 mL) 及 2-(2,4-二氟苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 三氟乙酸 (3.87 g, 5.82 mmol)，然後將反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，並使粗殘餘物在乙酸乙酯與 Na_2CO_3 1 M 水溶液之間分配。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製物質藉由急速層析法用 120 g SiO_2 純化，使用二氯甲烷與甲醇 (0% 至 10%) 的溶析液混合物，以得到 1.35 g 的標題化合物。MS (ESI): m/z = 373.3 $[M+H]^+$

【0413】 ***實例 172***

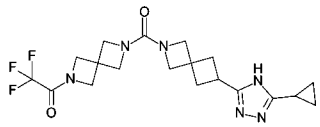
【0414】 **2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸**



【0415】 將 2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸甲酯 (實例 **171**) (150 mg, 0.315 mmol) 在 5 M NaOH 5.0 M 水溶液 (189 µL, 0.944 mmol) 中之溶液在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，將所獲粗殘餘物溶解在 DMF 中並進行反相 HPLC 純化，以得到 61.8 mg 的標題化合物。MS (ESI$^-$)：m/z = 461.4 $[M-H]^-$

【0416】 ***實例 217***

【0417】 **1-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮**



【0418】 向 6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (555 mg, 1.17 mmol) 在二氯甲烷 (4.5 mL) 中之溶液中添加 TFA (898 µL, 11.7 mmol)，將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物得到殘餘物，使其進行反相 HPLC 純化，以得到 208 mg 的標題化合物 (作為最初預期反應的副產物)。MS (ESI$^-$)：m/z = 425.3 $[M+H]^+$

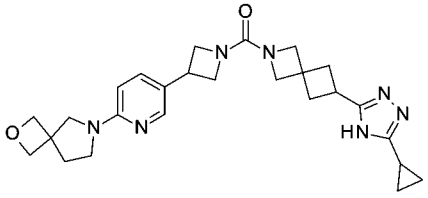
【0419】 步驟 a) *1-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮*

【0420】 向冷卻至 0°C 的 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯; 草酸 (519 mg, 1.07 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (1.38

g, 1.86 mL, 10.7 mmol) 及雙(1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (0.350 g, 2.13 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。向反應混合物中添加 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 三氟乙酸 (**A.1**) (1.36 g, 2.13 mmol)，然後將反應混合物在 100°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，然後使粗殘餘物在乙酸乙酯與NH_4Cl 飽和水溶液之間分配。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製物質藉由急速層析法純化 (二氯甲烷與甲醇 (0% 至 10%) 的溶析液混合物)，以得到標題化合物 (555 mg)。MS (ESI): m/z = 429.4 $[M+H]^+$

【0421】 ***實例 303***

【0422】 **[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮**



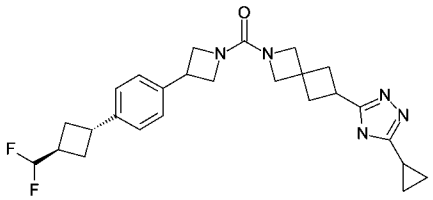
【0423】 在氬氣下向 [3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮 (50 mg, 0.102 mmol) 及 2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷;草酸 (20.62 mg, 0.102 mmol) 在 1,4-二噁烷 (0.636 mL) 中之懸浮液中添加 PdCl(巴豆基)AmPhos (2.5 mg, 0.005 mmol)、2 M 三級丁醇鈉 (在 THF 中的 2 M) (152.25 μL, 0.305 mmol)，並將混合物在微波爐中在 80°C 加熱 3 小時。將混合物過濾並蒸發濾液。藉由 RP-HPLC 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.002 g, 5.18%)。MS (ESI)：m/z = 474.3 $[M–H]^–$

【0424】 步驟 a)：*3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮*

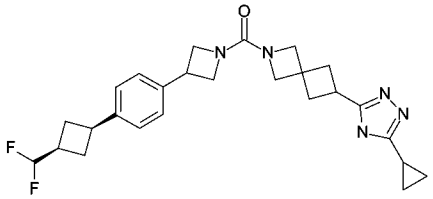
【0425】 將 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸 (149.4 mg, 0.469 mmol)、CDT (76.97 mg, 0.469 mmol) 及 Et_3N (326.89 µL, 2.35 mmol) 在 ACN (1.7 mL) 中之溶液在 23°C 攪拌 3 小時，人後用 5-(四氫吖唉-3-基)-2-溴-吡啶 (CAS RN: 1260681-59-1；150.6 mg，0.391 mmol) 處理。將混合物於 50°C 加熱 18 小時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2；DCM/MeOH) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (0.159 g; 82.6%)。MS (ESI): m/z = 443.1 $[M+H]^+$

【0426】 ***實例 304 及實例 305***

【0427】 **反式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮 (實例 304)**



【0428】 **順式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮 (實例 305)**



【0429】 [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮的混合物在 SFC 柱 (手性 4-纖維素) 上使用 30% 的甲醇分離，以得到無色固體狀所需產物。MS (ESI): m/z = 468.4 $[M+H]^+$。

【0430】 反式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮 (實例 304) 為第二個溶析出的異構物。

【0431】 順式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮 (實例 305) 為第一個溶析出的異構物。

【0432】 *步驟 a)：3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0433】 在密封且充滿氬氣的管中，將 3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1203681-52-0; 470 mg, 1.51 mmol)、二氯鎳;1,2-二甲氧基乙烷腈 (CAS RN: 29046-78-4; 33.08 mg, 0.151 mmol)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽 (CAS RN: 870987-63-6; 16.89 mg, 0.015 mmol) 及 4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (CAS RN: 72914-19-3; 40.41 mg, 0.151 mmol) 合併，並將混合物懸浮在乙二醇二甲醚 (12.5 mL) 中，然後添加雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (CAS RN: 1873-77-4; 464.45 µL, 1.51 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (350.67 µL, 3.01 mmol)。用 Ar 脫氣後，添加 1-溴-3-(二氟甲基)環丁烷 (CAS RN: 2241140-79-2; 334.23 mg, 1.81 mmol)，並將懸浮液在具有 420 nm 燈 (50% 強度) 的 Penn 光反應器中攪拌 8 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (0.110 g；20.1%)，為無色油狀物。MS (ESI)：m/z = 282.2 [M-tBu+H]$^+$

【0434】 *步驟 b) 3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸*

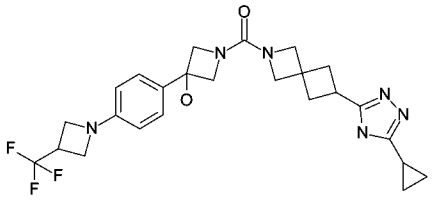
【0435】 將l 3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (110 mg, 0.326 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (68.22 mg, 0.359 mmol) 在乙酸乙酯 (0.6 mL) 中之溶液在回流下攪拌 60 分鐘。將所形成之懸浮液過濾。濾餅用少量乙酸乙酯洗滌，以得到無色固體狀標題化合物 (0.10 g, 70.4%)。MS (ESI): m/z = 238.2 $[M+H]^+$

【0436】 *步驟 c) [6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮*

【0437】 向 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸 (120.56 mg, 0.379 mmol) 及 CDI (62.16 mg, 0.379 mmol) 在乙腈 (0.900 mL) 中之懸浮液中添加 TEA (191.97 µL, 1.38 mmol)，並將混合物在 23°C 攪拌 30 分鐘。向澄清且無色之溶液中添加 3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉.1:1 甲苯磺酸 (150 mg, 0.344 mmol)，並將溶液在 50°C 攪拌 22 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化，得到無色膠狀標題化合物 (0.065 g; 39.5%)。MS (ESI): m/z = 468.3 $[M+H]^+$

【0438】 ***實例 306***

【0439】 **[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-羥基-3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮**



【0440】 在氬氣下向 [3-(4-溴苯基)-3-羥基-四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮 (127 mg, 0.230 mmol) 及 3-(三氟

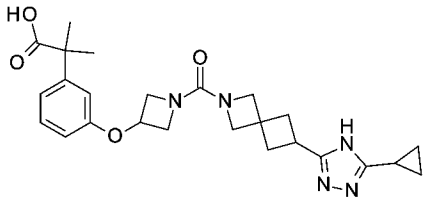
甲基)四氫吖唉 (28.77 mg, 0.230 mmol) 在 1,4-二喁烷 (1.4 mL) 中之懸浮液中添加 PdCl(巴豆基)AmPhos (CAS RN: 1334497-06-1; 5.67 mg, 0.011 mmol)、2 M 三級丁醇鈉 (在 THF 中的 2 M) (344.97 µL, 0.690 mmol)，並將混合物在微波爐中在 80°C 加熱 30 分鐘。添加另一批次之 3-(三氟甲基)四氫吖唉 (57.54 mg, 0.460 mmol)，並將混合物在微波爐中在 110°C 加熱 30 分鐘。添加另一批次之 3-(三氟甲基)四氫吖唉 (57.54 mg, 0.460 mmol) 及 2 M 三級丁醇鈉 (在 THF 中的 2 Mn) (229.98 µL, 0.460 mmol)，並將混合物在微波中在 120°C 加熱 30 分鐘。藉由 RP-HPLC 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.012 g; 10.3%)。MS (ESI): m/z = 503.3 $[M+H]^+$

【0441】 *步驟 a)：[3-(4-溴-苯基)-3-羥基-四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮*

【0442】 向 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸 (198.52 mg, 0.624 mmol) 及 CDI (102.36 mg, 0.624 mmol) 在乙腈 (1.5 mL) 中之懸浮液中添加 TEA (316.11 µL, 2.27 mmol)，並將混合物在 23°C 攪拌 1.5 小時。向澄清且無色之溶液中添加 3-(4-溴苯基)四氫吖唉-3-醇;鹽酸鹽 (CAS RN: 1989671-90-0; 150 mg, 0.567 mmol)，並將溶液在 50°C 攪拌 16 小時。將混合物蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc/EtOH) 純化，得到無色泡沫狀得標題化合物 (0.127 g, 40.5%)。MS (ESI): m/z = 458.1 $[M+H]^+$

【0443】 ***實例 387***

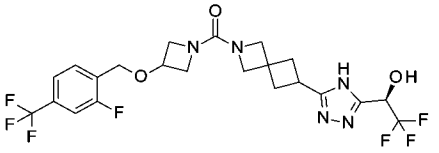
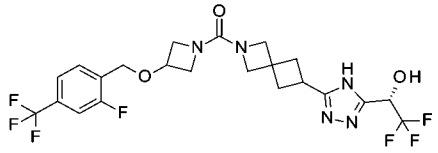
【0444】 **2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸**



【0445】 向實例 318 (80 mg, 0.117 mmol) 在 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 5 M NaOH 水溶液 (70.06 µL, 0.350 mmol)。將混合物於 50 °C 攪拌 18 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (12.3 mg，22.2% 產率)。MS (ESI): m/z = 466.5 $[M+H]^+$

【0446】 ***實例 388 及 389***

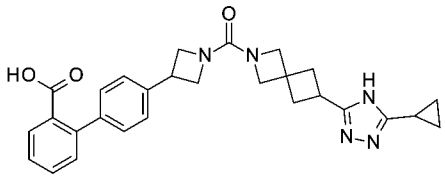
【0447】 **[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮 (實例 388)** 及 **[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基l]-[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮 (實例 389)**


及


【0448】 實例 336 (62.9 mg, 0.12 mmol) 藉由手性層析法純化，以得到實例 388 (22.6 mg, 19.8% 產率)，其為第一個溶析出的化合物；及實例 389 (25.4 mg, 22.3% 產率)，其為第二個溶析出的化合物。對於兩種鏡像異構物，MS (ESI)：m/z = 538.3 $[M+H]^+$

【0449】 ***實例 390***

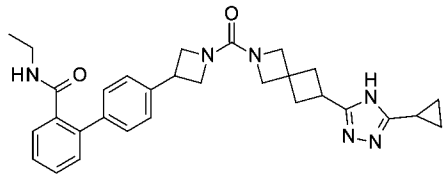
【0450】 **2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸**



【0451】 向實例 339 (75 mg, 0.143 mmol) 在 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 5 M NaOH 水溶液 (85.91 µL, 0.430 mmol)。將反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時，然後蒸發並藉由 RP-HPLC 純化，以得到標題化合物 (51.3 mg，70.4% 產率)。MS (ESI): m/z = 484.3 $[M+H]^+$

【0452】 ***實例 391***

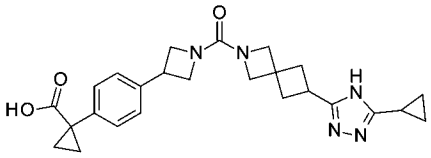
【0453】 **2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-N-乙基-苯甲醯胺**



【0454】 在 23°C 向實例 390 (45 mg, 0.088 mmol) 在 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (108.09 µL, 0.619 mmol) 及 HATU (35.3 mg, 0.093 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用乙胺; 鹽酸鹽 (21.63 mg, 0.265 mmol) 處理。將混合物再攪拌 18 小時，然後藉由 RP-HPLC 純化，以得到標題化合物 (40.8 mg，85.9% 產率)。MS (ESI): m/z = 511.4 $[M+H]^+$

【0455】 ***實例 392***

【0456】 **1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲酸**

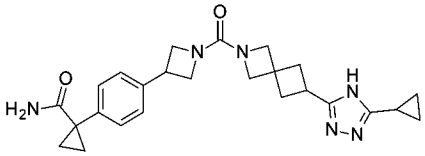


【0457】 向實例 372 (90 mg, 0.185 mmol) 在 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 5 M NaOH (111.14 µL, 0.556 mmol)。將混合物於 50 °C 攪拌 18 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (43.5 mg，49.8%)。MS (ESI)：m/z = 448

3 $[M+H]^+$

【0458】 ***實例 393***

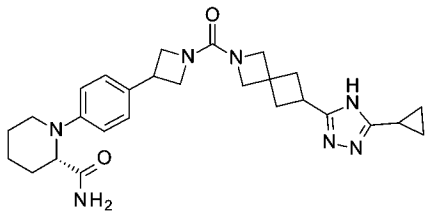
【0459】 **1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖啶-3-基]苯基]環丙烷甲醯胺**



【0460】 在 23°C 向實例 392 (38 mg, 0.085 mmol) 在 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (118.53 µL, 0.679 mmol) 及 HATU (33.9 mg, 0.089 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 20 分鐘，然後用氯化銨 (22.71 mg, 0.425 mmol) 處理。將混合物再攪拌 18 小時，然後直接藉由 RP-HPLC 純化，以得到標題化合物 (28.6 mg, 67.9%)。MS (ESI): m/z = 447.3 $[M+H]^+$

【0461】 ***實例 394***

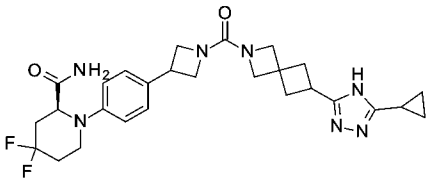
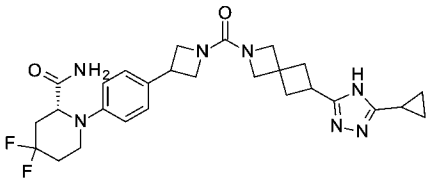
【0462】 **(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖啶-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺**



【0463】 實例 384 (45.7 mg, 0.089 mmol) 藉由手性 SFC 分離，以得到標題化合物 (21.8 mg，45.2% 產率)。MS (ESI): m/z = 490.3 $[M+H]^+$

【0464】 ***實例 395 及 396***

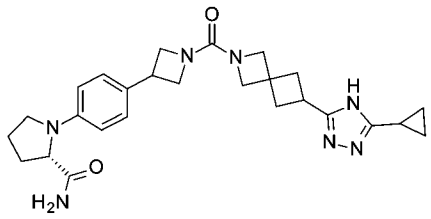
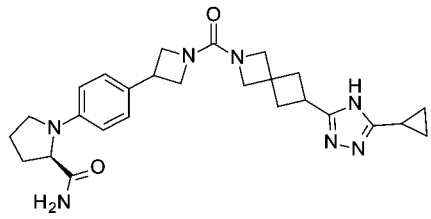
【0465】 **(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺 (實例 395) 及 (2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺 (實例 396)**


及


【0466】 實例 385 (36.2 mg, 0.065 mmol) 藉由手性 SFC 純化，以得到實例 88 (12.1 mg，33.4% 產率) 及實例 89 (12.4 mg，34.2% 產率)。對於兩者，MS (ESI)：m/z = 526.3 $[M+H]^+$。

【0467】 ***實例 397 及 398***

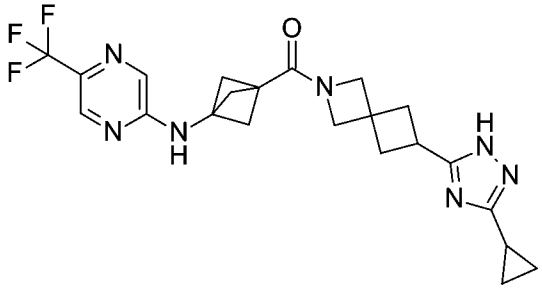
【0468】 **(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺 (實例 397) 及 (2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺 (實例 398)**


及


【0469】 實例 386 (24.6 mg, 0.049 mmol) 藉由手性 SFC 純化，以得到實例 397 (6.8 mg，27.9% 產率) 及實例 398 (7.2 mg，29.3% 產率)。對於兩者，MS (ESI)：m/z = 476.3 $[M+H]^+$。

【0470】 ***實例 473***

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮



【0471】 將 3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (45 mg, 148.24 umol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液用 DIPEA (76.57 mg, 103.47 uL, 592.95 umol) 及 HATU (59.18 mg, 155.65 umol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 5 分鐘，然後用 6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸 (**A.1**; 56.62 mg, 177.89 umol) 處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，藉由 RP-HPLC 純化，得到無色膠狀標題化合物 (45.6 mg, 64%)。MS (ESI): m/z = 460.3 $[M+H]^+$

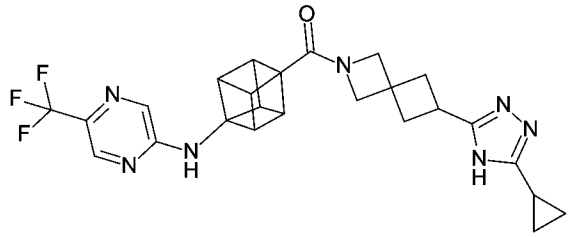
【0472】 步驟 a)：*3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸*

【0473】 將 3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯;鹽酸鹽 (CAS RN: 676371-65-6; 400 mg, 2.25 mmol) 及 DIPEA (825.17 uL, 4.73 mmol) 在超乾燥 N,N-二甲基甲醯胺 (10.5 mL) 中之溶液用 2-氟-5-(三氟甲基)吡啡 (CAS RN: 1220799-65-4;

523.59 mg, 3.15 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 10 分鐘並在 23°C 攪拌 18 小時，然後蒸發。將殘餘物溶解於 MeOH (10.5 mL) 中，並用 5 M 水性 NaOH (2.7 mL, 13.51 mmol) 處理。將混合物在 23°C 攪拌 2 小時，並蒸發。使殘餘物在 EtOAc 與 1 M 水性 HCl 之間分配，並收集有機層。水相用 EtOAc 萃取。合併之有機層經 Na2SO4 乾燥，過濾並蒸發，以得到黃色固體狀粗製標題化合物 (642 mg, 94%)。MS (ESI): m/z = 274.1 $[M+H]^+$

【0474】 ***實例 811***

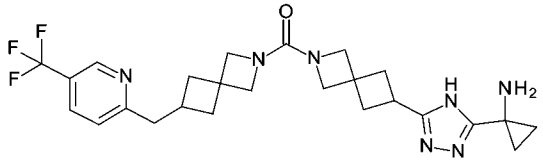
[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-基]甲酮



【0475】 向 4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-甲酸 (**B.553**) (15 mg, 0.046 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (0.461 mL) 中之溶液中添加 DIEA (41.7 mg, 56.3 µL, 0.323 mmol) 及 HATU (26.3 mg, 0.069 mmol)。然後，預攪拌 5 分鐘後，一次性添加 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸 (**A.1**) (22.0 mg, 0.069 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時，將反應混合物在減壓下濃縮並藉由反相 HPLC (在 H_2O 中的 80% MeCN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (15.2 mg, 63.2%)。MS (ESI)：m/z = 496.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, METHANOL-d4) δ = 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 8H), 4.00 (s, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)。

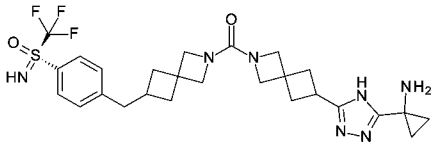
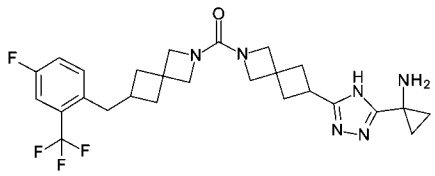
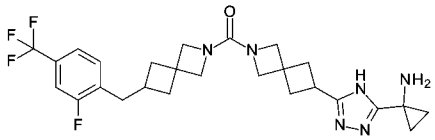
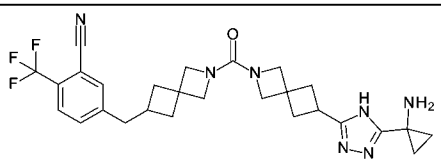
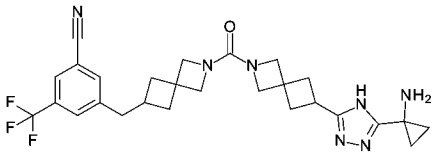
【0476】 ***實例948***

[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮

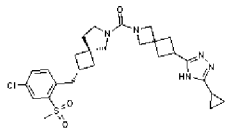
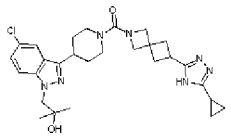
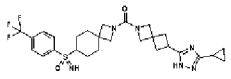
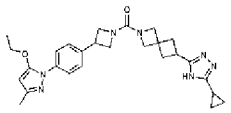
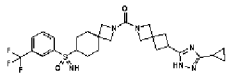
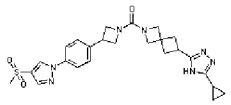
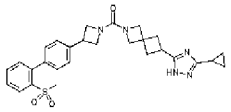


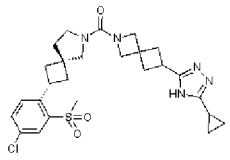
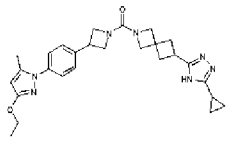
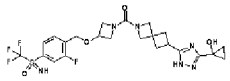
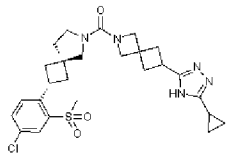
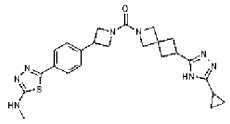
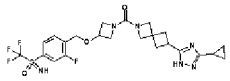
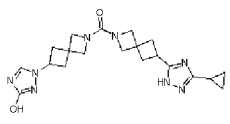
【0477】 向冷卻至 0°C 的 N-[1-[5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]環丙基]胺甲酸三級丁酯; 乙酸 (**A.9**) (140 mg, 295 µmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.72 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (267 mg, 361 µL, 2.07 mmol)，然後添加雙(1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (50.9 mg, 310 µmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。將 6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸 (**B.69**) (204 mg, 339 µmol) 添加至反應混合物中，然後將該反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，並將粗殘餘物溶解在二氯甲烷 (1.66 mL) 中，然後添加 TFA (673 mg, 455 µL, 5.9 mmol)，然後將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，將粗殘餘物溶解在 DMF 中，並將粗製溶液直接藉由反相 HPLC 純化，以得到無色膠狀物，其藉由 SFC 進一步純化，以得到白色固體狀標題化合物 (7.5 mg)。MS (ESI): m/z = 502.4 $[M+H]^+$

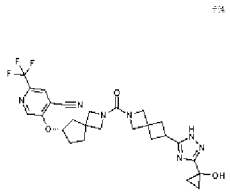
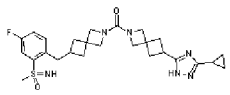
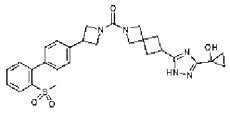
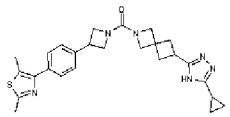
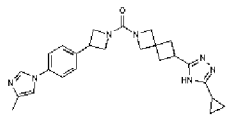
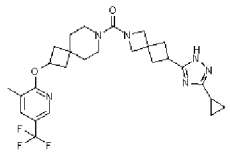
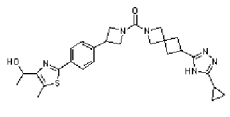
【0478】 與實例 948 類似，下表中之實例係使用相應之建構單元 A.9 及 B.X 產生。

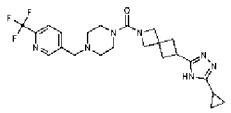
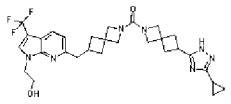
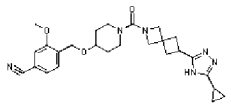
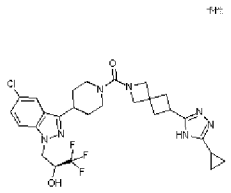
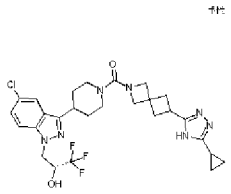
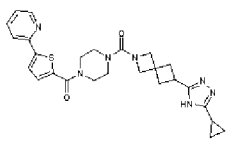
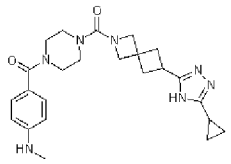
實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
474		[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.9 及 B.313	564.4 $[M+H]^+$
636		[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.9 及 B.17	519.4 $[M+H]^+$
852		[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	A.9 及 B.19	519.4 $[M+H]^+$
854		5-[[2-[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈	A.9 及 B.13	519.4 $[M+H]^+$
855		3-[[2-[6-[5-(1-胺基環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈	A.9 及 B.306	519.4 $[M+H]^+$

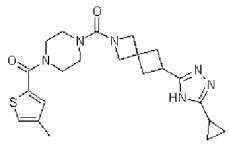
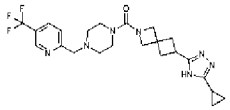
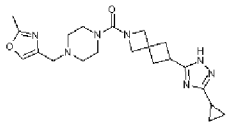
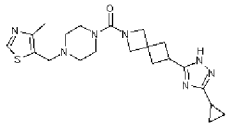
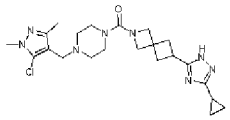
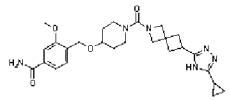
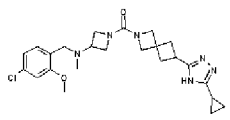
【0479】以下分子係與已經描述的分子類似地產生：

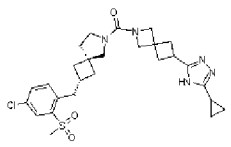
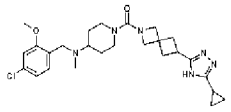
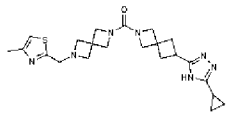
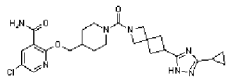
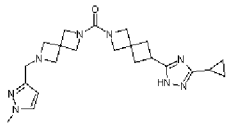
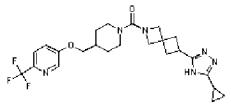
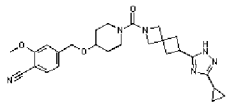
實例	結構	合成名稱	MS, ESI: m/z
414		[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	544.2 $[M+H]^+$
416		[4-[5-氯-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	536.3 $[M-H]^-$
429		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基)苯基]磺亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	563.2 $[M+H]^+$
449		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(5-乙氧基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	486.5 $[M-H]^-$
456		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]磺亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	563.2 $[M+H]^+$
500		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲磺醯基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	508.2 $[M+H]^+$
516		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮	518.2 $[M+H]^+$

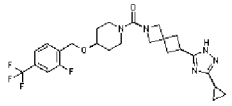
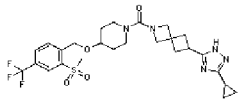
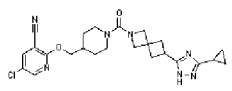
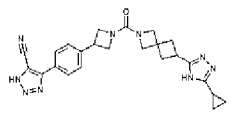
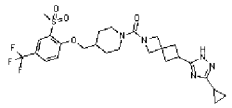
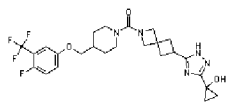
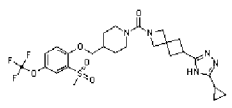
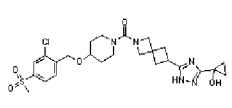
538		[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	530.2 $[M+H]^+$
559		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-乙氧基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吡咯-1-基]甲酮	486.5 $[M-H]^-$
576		[3-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]氧四氫吡咯-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	559.2 $[M+H]^+$
577		[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	530.2 $[M+H]^+$
600		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(甲基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]四氫吡咯-1-基]甲酮	475.5 $[M-H]^-$
632		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]氧四氫吡咯-1-基]甲酮	543.2 $[M+H]^+$
648		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-羥基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	411.3 $[M+H]^+$

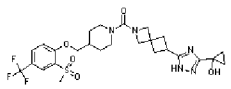
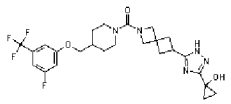
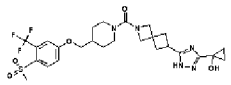
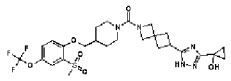
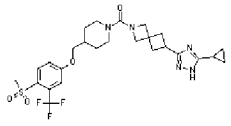
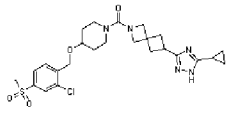
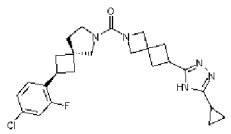
696		5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈	544.3 $[M+H]^+$
735		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	513.3 $[M+H]^+$
781		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮	534.3 $[M+H]^+$
802		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,5-二甲基噻唑-4-基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮	473.4 $[M+H]^+$
806		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮	222.8 $[M+H]^{2+}$
836		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲酮	531.4 $[M+H]^+$
840		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[4-(1-羥基乙基)-5-甲基-噻唑-2-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮	505.3 $[M+H]^+$

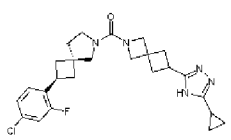
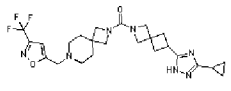
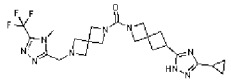
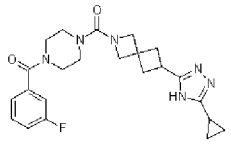
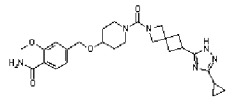
842		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基] N-哌啡基]甲酮	476.2 $[M+H]^+$
858		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2-羥基乙基)-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	568.5 $[M+H]^+$
861		4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苄腈	477.3 $[M+H]^+$
864		[4-[5-氯-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	578.3 $[M+H]^+$
865		[4-[5-氯-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	578.3 $[M+H]^+$
870		[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啡基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮	504.2 $[M+H]^+$
871		[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啡基]-[4-(甲基胺基)苯基]甲酮	450.3 $[M+H]^+$

872		[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啉基]-(4-甲基-2-噻吩基)甲酮	441.2 $[M+H]^+$
876		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基] N-哌啉基]甲酮	474.2 $[M-H]^-$
879		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基] N-哌啉基]甲酮	456.3 $[M+HCOO]^-$
880		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基] N-哌啉基]甲酮	427.3 $[M+H]^+$
881		[4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基] N-哌啉基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	503.3 $[M+HCOO]^-$
885		4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苯甲醯胺	495.3 $[M+H]^+$
891		[3-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	471.3 $[M+H]^+$

892		[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	544.2 $[M+H]^+$
893		[4-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	499.3 $[M+H]^+$
895		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	440.2 $[M+H]^+$
899		5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼醯胺	500.2 $[M+H]^+$
902		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	423.3 $[M+H]^+$
903		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧甲基] N-哌啶基]甲酮	491.3 $[M+H]^+$
904		4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苄腈	477.2 $[M+H]^+$

906		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氧 N-哌啶基]甲酮	508.2 $[M+H]^+$
907		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-氧 N-哌啶基]甲酮	568.3 $[M+H]^+$
908		5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼甲腈	482.2 $[M+H]^+$
910		4-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-1H-三唑-5-甲腈	456.2 $[M+H]^+$
915		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮	568.2 $[M+H]^+$
916		[4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	524.2 $[M+H]^+$
917		[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮	584.2 $[M+H]^+$
918		[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	550.2 $[M+H]^+$

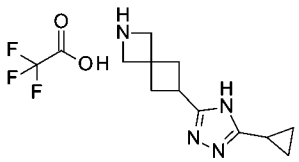
919		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮	584.2 $[M+H]^+$
921		[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	524.2 $[M+H]^+$
922		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮	584.2 $[M+H]^+$
923		[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮	600.2 $[M+H]^+$
924		[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮	568.2 $[M+H]^+$
925		[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	534.2 $[M+H]^+$
932		[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	470.4 $[M+H]^+$

933		[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	470.4 $[M+H]^+$
955		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮	506.5 $[M+H]^+$
958		[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮	492.5 $[M+H]^+$
979		[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基] N-哌啡基]-(3-氟苯基)甲酮	439.2 $[M+H]^+$
980		4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苯甲醯胺	495.3 $[M+H]^+$

【0480】 合成建構單元

【0481】 ***實例 A.1***

【0482】 **6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸**



【0483】 向 6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (150.0 g, 492.79 mmol) 在 DCM (1.5 L) 中的溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸

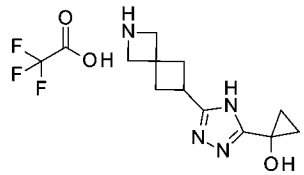
(280.94 g, 2464 mmol)。將混合物於 25 °C 攪拌 12 小時，然後蒸發。殘餘物用 PE/MTBE (200 mL/100 mL) 稀釋並在 25°C 攪拌 18 小時。濾出並收集所得沉澱物。沉澱物用 EtOAc 稀釋並在 25°C 攪拌 2 小時，並將混合物再次濾出。將濾餅乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (100.01 g, 63.8% 產率)。MS (ESI): m/z = 205.2 $[M+H]^+$

【0484】 步驟 a)：*6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0485】 在 23°C 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (120.0 g, 539.86 mmol)、環丙烷甲醯肼 (81.08 g, 809.79 mmol) 在 1-丁醇 (1200 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (223.84 g, 1620 mmol)。將混合物加熱至 125°C 並在該溫度攪拌 60 小時，然後冷卻。將混合物過濾並將殘餘物蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (100 g，60.85% 產率)，為黃色固體。MS (ESI): m/z = 305.2 $[M+H]^+$

【0486】 ***實例 A.2***

【0487】 **1-[5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]環丙醇;2,2,2-三氟乙酸**



【0488】 向 6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.21 g, 6.9 mmol) 在 DCM (25 mL) 中之溶液中添加 TFA (5.31 mL, 68.98 mmol)。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到粗製標題化合物 (4.59 g, 99.6%)。MS (ESI): m/z = 221.1 $[M+H]^+$

【0489】 步驟 a)：*6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0490】 在 0°C 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1374658-94-2; 59.3 g, 266.78 mmol) 在 DMF (600 mL) 中之溶液中添加 $MgCl_2$ (25.06 g, 266.78 mmol)，然後在 0°C 逐滴添加 $(NH_4)_2S$ (182.6 mL, 533.56 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時，然後用水 (2.0 L) 稀釋並用 EtOAc (3x 0.5 L) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到黃色固體狀標題化合物 (70.5 g，定量)。MS (ESI): m/z = 257.2 $[M+H]^+$

【0491】 步驟 b)：*6-(甲基氫硫基甲醯亞胺醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0492】 在 0°C 歷經 5 分鐘向 6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (12.87 g, 45.18 mmol) 在丙酮 (240 mL) 中之溶液中緩慢添加碘甲烷 (7.7 g, 3.39 mL, 54.22 mmol)。將混合物在 0°C 攪拌 15 分鐘，然後升溫至 23°C，並再攪拌 18 小時。將混合物蒸發，以得到白色泡沫狀標題化合物 (19.7 g，99.6% 產率)。MS (ESI): m/z = 271.3 $[M+H]^+$

【0493】 步驟 c)：*1-羥基環丙烷甲醯肼*

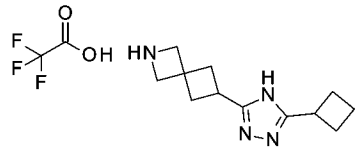
【0494】 向 1-羥基環丙烷甲酸甲酯 (25 g, 215.29 mmol) 在 1-丁醇 (300 mL) 中之溶液中添加肼 35% 水溶液 (28.96 mL, 322.94 mmol)，並將反應混合物在 80°C 攪拌 18 小時攝氏度。將混合物蒸發，以得到標題化合物 (24.97 g, 98.0%)。MS (ESI): m/z = 117.0 $[M+H]^+$

【0495】 步驟 d)：*6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0496】 在 19°C 向 6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯.1:1 碘化氫 (18.88 g, 47.4 mmol) 在 1-丁醇 (219.42 mL) 中之懸浮液中添加 DIPEA (9.19 g, 12.42 mL, 71.1 mmol) 及 1-羥基環丙烷甲醯肼 (6.37 g, 52.14 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後在 90°C 加熱並攪拌 18 小時。將混合物冷卻並溶解在 250 ml 的 EtOAc 中。將所得白色沉澱物濾出。將濾液濃縮並用另外 200 mL 稀釋，並再次過濾白色沉澱物。殘餘濾液用 EtOAc 稀釋，並且有機層用飽和水性 NH_4Cl 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。合併之粗製物質藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (7.66 g，56.7% 產率)。MS (ESI)：m/z = 319.4 $[M–H]^-$

【0497】 ***實例 A.3***

【0498】 **6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸**



【0499】 在 23°C 向 6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.30 g, 7.22 mmol) 在 DCM (18 mL) 中之溶液中添加 TFA (5.56 mL, 72.23 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到標題化合物 (4.78 g，99.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 219.2 $[M+H]^+$

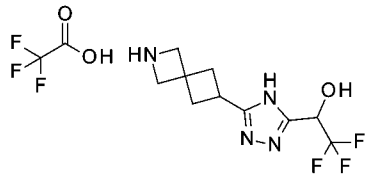
【0500】 步驟 a)：*6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0501】 在 23°C 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.5 g, 11.25 mmol) 在 1-丁醇 (40 mL) 中之溶液中添加環丁烷甲醯肼 (1.93 g, 16.87

mmol) 及碳酸鉀 (2.33 g, 16.87 mmol)。將混合物加熱至 120°C 並在該溫度攪拌 72 小時，然後冷卻並蒸發。使殘餘物在 EtOAc 與飽和水性 NH_4Cl 之間分配。收集有機層，並將水相用 EtOAc (2x) 萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 及 SFC 純化，得到標題化合物 (2.49 g，66.2% 產率)。MS (ESI)：m/z = 263.2 $[M–tBu+H]^+$

【0502】 ***實例 A.4***

【0503】 **1-[5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2,2,2-三氟-乙醇;2,2,2-三氟乙酸**



【0504】 在 23°C 向 6-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (375 mg, 1.03 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 TFA (5.8 mL, 75.26 mmol)。將混合物在該溫度再攪拌 19 小時，然後蒸發，以得到粗製標題化合物 (780 mg，定量)。MS (ESI): m/z = 263.1 $[M+H]^+$

【0505】 步驟 a)：*6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0506】 向 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1181816-12-5; 20 g, 94.67 mmol) 在 MeOH (197.24 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (7.16 g, 189.34 mmol)，該添加在 0°C 在 N_2 下進行。將混合物於 0°C 攪拌 1 小時，然後蒸發。將殘餘物溶解在飽和水性 $NaHCO_3$ 中，並將水溶液用 DCM 萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (19 g，94% 產率)。MS (ESI): m/z = 158.1 $[M+H]^+$

【0507】 步驟 b)：*6-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0508】 平行執行兩個批次。在 23°C 向 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (100 g, 468.9 mmol) 在 DCM (1000 mL) 中之溶液中添加 TEA (128.0 g,1172.2 mmol)。然後將反應混合物冷卻至 0°C，並逐滴添加 MsCl (81.49 g, 703.3 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 16 小時，然後將兩個批次合併在一起並倒入水 (2 L) 中。分離有機層，用鹽水 (2x 2000 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到粗製白色固體狀標題化合物 (269 g，定量)，其直接用於下一步驟。

【0509】 步驟 c)：*6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0510】 平行執行兩個批次。在 25°C 向 6-甲基磺醯基氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (134.0 g，459.9 mmol) 在 DMF (1350 mL) 中之溶液中添加 NaCN (66.06 g, 1347.9 mmol)。將混合物加熱至 100°C 並在該溫度攪拌 16 小時，然後倒入冰水 (2500 mL, pH > 9) 中。水層用 EtOAc (2x 1 L) 萃取。合併之有機層用鹽水 (2x 1.5 L) 洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並蒸發。將兩個批次合併，以得到粗製黃色固體狀標題化合物 (125 g，61.14% 產率)，其直接用於下一步驟。

【0511】 步驟 d)：*6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0512】 在 0°C 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (59.3 g, 266.78 mmol) 在 DMF (600 mL) 中之溶液中添加 $MgCl_2$(25.06 g, 266.78 mmol)。然後在 0°C 逐滴添加 $(NH_4)_2S$ (182.6 mL, 533.56 mmol)，並將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。混合物用 H_2O (2 L) 稀釋，並用 EtOAc (3x 0.5 L) 萃取。合併之有

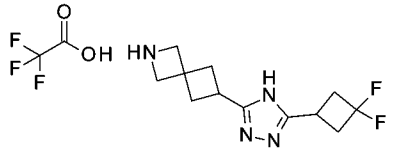
機層用鹽水 (1.5 L) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到黃色固體狀標題化合物 (70.5 g，定量)。MS (ESI): m/z = 257.2 $[M+H]^+$

【0513】 步驟 e)：*6-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0514】 在 0°C 向 6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.0 g, 3.71 mmol) 在丙酮 (13 mL) 中之溶液中逐滴添加碘甲烷 (278.06 µL, 4.45 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 10 分鐘，然後在 23°C 再攪拌 18 小時，然後蒸發。將粗殘餘物添加至 3,3,3-三氟-2-羥基-丙醯肼 (644.38 mg, 4.08 mmol) 及 DIPEA (969.94 µL, 5.56 mmol) 在 1-丁醇 (13 mL) 中之溶液中，並將混合物在 23°C 攪拌 1 小時。然後將混合物加熱至 100°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後冷卻並蒸發。使粗殘餘物在 EtOAc 與飽和水性 NH_4Cl 之間分配 (萃取後水相的 pH 為 6 至 7)。收集有機層，並且水相用 EtOAc 反萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 純化，然後藉由 RP-HPLC 純化，得到標題化合物 (375 mg，26.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 363.2 $[M+H]^+$

實例 A.5

6-[5-(3,3-二氟環丁基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸



【0515】 向 6-[5-(3,3-二氟環丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2710 mg, 6.88 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加 TFA (7.85 g, 5.3 mL, 68.8 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去

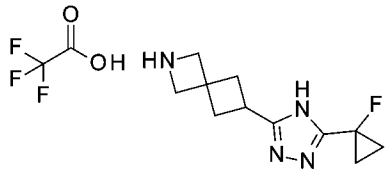
除揮發物，以得到 5010 mg 的無色黏稠油狀粗製所需產物 (純度為約 50%，主要污染物為過量 TFA)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 255.2 [M-TFA+H]$^+$

【0516】 步驟 a) *6-[5-(3,3-二氟環丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0517】 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1374658-94-2) (2.5 g, 11.3 mmol) 在 1-丁醇 (45 mL) 中之溶液中添加 3,3-二氟環丁烷甲醯肼 (CAS: 1447946-33-9) (2.03 g, 13.5 mmol) 及碳酸鉀 (1.87 g, 13.5 mmol)，並將反應混合物在 110°C 攪拌 72 小時。

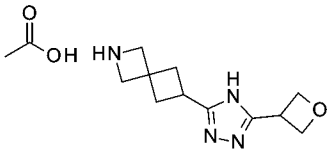
【0518】 在真空中去除揮發物，然後使粗殘餘物在 100 mL 乙酸乙酯與 75 mL 飽和 NH_4Cl 水溶液 (若需要，將 pH 值調節為 6 至 7) 之間分配。收集有機相，並且水相用 100 mL 乙酸乙酯反萃取兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾以得到粗殘餘物，該粗殘餘物藉由急速層析法 (庚烷與溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) 的溶析液混合物 (5% 至 60%)) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (2.71 g)。MS (ESI)：m/z = 299.1 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0519】 與實例 A.5 類似，以下建構單元從商業起始材料製成：

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
A.6		6-[5-(1-氟環丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	1-氟環丙烷-1-甲醯肼 (CAS: 2257473-93-9)	319.0 [M-TsOH+H]$^+$

實例 A.7

6-[5-(氧雜環丁烷-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 乙酸



【0520】 將 6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (1.33 g) 溶解在 MeOH (15 mL) 及乙酸 (645 µL) 中，並置於氬氣下。添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (濕) (133 mg)，並歷經 18 小時將溶液在 H_2 (3 巴) 環境下在 40°C 氫化，然後冷卻，將環境替換為氬氣，並將溶液過濾以得到濾液。將所獲濾液在真空中濃縮，以得到 1230 mg 的無色黏稠油狀粗製所需產物，粗略估計純度為至少 80%，其不經進一步純化即直接使用。MS (ESI)：m/z = 221.2 $[M\text{-}TFA+H]^+$

【0521】 步驟 a) *6-甲基磺醯基氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0522】 向冷卻至 0°C 的 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (CAS: 1363383-32-7) (18 g, 72.8 mmol) 在 DCM (290 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (14.7 g, 20.3 mL, 146 mmol)，並逐滴添加甲磺醯氯 (9.17 g, 6.2 mL, 80.1 mmol)，然後將混合物在 0°C 攪拌 20 分鐘並在室溫攪拌 17 小時。混合物用 DCM (200 mL) 稀釋並用水 (300 mL) 洗滌。有機相用鹽水 (250 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發至乾。獲得黃色固體狀粗製所需產物 (23.9 g)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z = 326.1 $[M+H]^+$

【0523】 步驟 b) *6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0524】 向 6-甲基磺醯基氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (23300 mg, 71.6 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (250 mL) 中之溶液中添加 NaCN (7.02 g, 143 mmol)。將混合物加熱至 100°C 並保持 18 小時。在真空中去除揮發物並使粗殘

餘物在乙酸乙酯與水之間分配。收集有機相，並且水相用乙酸乙酯反萃取兩次。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製物質藉由管柱層析法純化，使用庚烷/乙酸乙酯 (5% 至 60%) 作為溶析液，以得到黃色油狀標題化合物 (13.8 g)。MS (ESI): m/z = 257.3 $[M+H]^+$

【0525】 步驟 c) *6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0526】 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (10 g, 38.2 mmol) 在甲醇 (174 mL) 中之溶液中添加硫化銨 (14.8 g, 14.8 mL, 95.6 mmol)，並將反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時。添加硫化銨 (8.88 g, 8.88 mL, 57.4 mmol)，並將反應混合物再次在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，並使粗殘餘物在 250 mL 乙酸乙酯與 100 mLHCl 1 M 水溶液之間分配。收集有機相並用 100 mL 鹽水洗滌。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，以得到 11350 mg 的黃色黏稠油狀粗製標題化合物，且其不經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z = 291.2 $[M+H]^+$

【0527】 步驟 d) *6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 1:1 碘化氫*

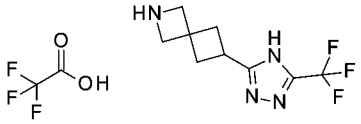
【0528】 在惰性環境下向 6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (2500 mg, 8.61 mmol) 在超乾燥四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中添加碘甲烷 (1.83 g, 808 µL, 12.9 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 3750 mg 的淺黃色固體狀粗製標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 305.1 $[M+H]^+$ (註：蒸發 THF 後，將粗殘餘物在乙醚中進行超音處理，以在進行揮發物再蒸發後獲得固體)

【0529】 步驟 e) *6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0530】 在惰性環境下向含有 6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 1:1 碘化氫 (3400 mg, 7.86 mmol) 的圓底燒瓶中添加 DIPEA (1.12 g, 1.51 mL, 8.65 mmol) 及氧雜環丁烷-3-甲醯肼 (CAS: 1781585-25-8) (1.19 g, 10.2 mmol) 在 1-丁醇 (40 mL)/甲醇 (5 mL) (註：需要甲醇來幫助溶解似乎不是很容易溶解於 1-丁醇中的醯肼) 中之溶液，然後將反應混合物在 RT 攪拌 90 分鐘。然後將反應混合物在 80°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，使粗殘餘物在乙酸乙酯與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分配，收集水相，並且水相用乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾以得到 4.86 g 的殘餘物，該粗殘餘物藉由急速層析法 (庚烷與溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) 的溶析液混合物 (5% 至 70%)) 純化，以得到無色膠狀標題化合物 (809 mg)。MS (ESI): m/z = 355.2 $[M+H]^+$

實例 A.8

6-[5-(三氟甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸



【0531】 向 6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (175 mg, 0.448 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加 TFA (510 mg, 345 µL, 4.48 mmol)，然後將反應混合物在 RT 攪拌 4 小時。在真空中去除揮發物，以得到 280 mg 的黏稠橙色油狀粗製標題化合物 (純度為約 55%，主要

污染物為過量 TFA)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 233.2 [M-TFA+H]$^+$

【0532】 步驟 a) *6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0533】 向 6-氰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1374658-94-2) (9100 mg, 40.1 mmol) 在甲醇 (182 mL) 中之溶液中添加硫化銨 (15.5 g, 15.5 mL, 100 mmol)，並將反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，使粗殘餘物在 250 mL 乙酸乙酯與 150 mL 的 1 M HCL 水溶液之間分配，收集有機相，並且水相用 250 mL 乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，以得到 8210 mg 的灰白色固體狀粗製標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 257.2 [M +H]$^+$

【0534】 步驟 b) *6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯.1:1 碘化氫*

【0535】 向 6-硫代胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (10500 mg, 36.9 mmol) 在丙酮 (156 mL) 中之溶液中添加碘甲烷 (6.28 g, 2.77 mL, 44.2 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 14.8 g 的淺黃色固體狀粗製所需產物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 271.3 [M +H]$^+$

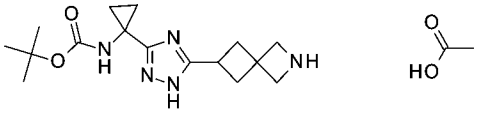
【0536】 步驟 c) *6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0537】 向 2,2,2-三氟乙醯肼 (CAS：1538-08-5) (530 mg, 4.14 mmol) 在 1-丁醇 (22.5 mL) 中之懸浮液中添加 DIPEA (584 mg, 789 µL, 4.52 mmol) 及 6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯.1:1 碘化氫 (1500 mg,

3.77 mmol)，然後將反應混合物在 RT 攪拌 2 小時並且在 80°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，將粗殘餘物溶解在 30 mL 乙酸乙酯中並倒入含有 20 mL 1N HCl 水溶液的分液漏斗中進行萃取。收集有機相，並且水相用 30 mL 乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。殘餘物藉由急速層析法(庚烷及溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) 的溶析液混合物 (10% 至 80%)) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (175 mg)。MS (ESI)：m/z = 333.1 $[M-H]^-$

實例 A.9

N-[1-[5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]環丙基]胺甲酸三級丁酯; 乙酸



【0538】 將 6-[3-[1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (4.18 g) 溶解在 MeOH (30 mL) 及乙酸 (1.58 mL) 中，並置於氬氣下。添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (濕) (418 mg)，並歷經 18 小時將溶液在 H_2 (3 巴) 環境下在 40°C 氫化，然後冷卻，將環境替換為氬氣，並將溶液過濾以得到濾液。將所獲濾液在真空中濃縮，以得到 3480 mg 的無色黏稠油狀粗製所需產物，粗略估計純度為至少 80%，其不經進一步純化即直接使用。MS (ESI)：m/z = 320.2 $[M-TFA+H]^+$

【0539】 步驟 a) *N-(1-吖唑基環丙基)胺甲酸三級丁酯*

【0540】 向 1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙烷甲酸甲酯 (CAS: 66494-26-6) (3000 mg, 13.9 mmol) 在甲醇 (30 mL) 中之溶液中添加肼 35% 水溶液 (2.55 g, 2.5 mL, 27.9 mmol)，並將反應混合物在 50°C 攪拌 2 天，得到部分轉化。然後將反

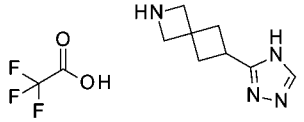
應在密封小瓶中在 70°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，將粗殘餘物溶解在 40 mL 1-丁醇中，然後添加肼 35% 水溶液 (2.55 g, 2.5 mL, 27.9 mmol)。將反應瓶密封並在 100°C 攪拌 18 小時。進一步添加肼 35% 水溶液 (2.55 g, 2.5 mL, 27.9 mmol)，並將反應混合物再次在 100°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到粗製標題化合物 (3220 mg)，粗製標題化合物不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 160.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0541】 步驟 b) *6-[3-[1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0542】 向含有 6-[(甲硫基)甲醯亞胺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 1:1 碘化氫 (**A.7**，步驟 a) (5190 mg, 10.8 mmol) 之圓底燒瓶中添加 N-(1-吡唑基環丙基)胺甲酸三級丁酯 (2.44 g, 11.3 mmol) 及 DIPEA (2.09 g, 2.83 mL, 16.2 mmol) 在 1-丁醇 (45 mL) 中之溶液，並將反應混合物在 RT 在惰性環境下攪拌 2 小時。然後將反應混合物在 90°C 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，使粗殘餘物在乙酸乙酯與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分配，並收集有機相。水相用乙酸乙酯反萃取，並且合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾以得到粗殘餘物，該粗殘餘物藉由急速層析法 (庚烷與溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) 的溶析液混合物 (10% 至 70%)) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3570 g)。MS (ESI): m/z = 454.3 $[M+H]^+$

實例 A.10

6-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸



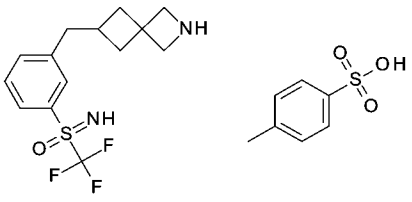
【0543】 向 6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 3.78 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加 TFA (4.31 g, 2.91 mL, 37.8 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到粗製標題化合物 (2100 mg)，其不經進一步純化即使用。純度為約 50%，且主要污染物為 TFA。MS (ESI)：m/z = 165.1 $[M-TFA+H]^+$

【0544】 步驟 a) *6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0545】 ***將 6-胺甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1831097-50-7) (4000 mg, 16.7 mmol) 在 DMF-DMA (39.7 g, 44.6 mL, 333 mmol) 中之溶液在 90°C 攪拌 2.5 小時。在真空中去除揮發物，將所獲粗殘餘物溶解在 1,4-二噁烷 (30 mL) 中，然後添加肼 (3.05 g, 2.99 mL, 33.3 mmol) 及乙酸 (2.0 g, 1.91 mL, 33.3 mmol)，然後將反應混合物在 90°C 攪拌 18 小時。將反應混合物倒入含有乙酸乙酯及飽和 NH_4Cl 水溶液的分液漏斗中。萃取之後，收集有機相，並且水相用乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，以得到粗製標題化合物 (4.47 g)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z = 265.3 $[M+H]^+$***

【0546】 ***實例 B.1***

【0547】 **[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ^6-硫烷；4-甲基苯磺酸**



【0548】 將對甲苯磺酸 (1.18 g，6.83 mmol) 及 6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.3 g，3.11 mmol) 在乙酸乙酯 (30 mL) 中的混合物在 40°C 攪拌 24 小時。反應完成後，將反應混合物濃縮並藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (339 mg，0.690 mmol，15.6% 產率)，為棕色粘稠油狀物。MS (ESI)：m/z = 319.0 $[M-TsOH+H]^+$

【0549】 步驟 a) *6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0550】 在 N_2 環境下將 2,2,6,6-四甲基哌啶 (95.9 mL, 568 mmol) 在 THF (750 mL) 中之混合物冷卻至 -30°C。逐滴添加 n-BuLi (227 mL, 568 mmol)，並將反應混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。接著，將反應冷卻至 -60°C，並逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (136 g，506 mmol) 在 THF (750 mL) 中之溶液。攪拌 30 分鐘後，在 –60°C 逐滴添加 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (100 g，473 mmol) 在 THF (300 mL) 中的溶液。使反應混合物緩慢升溫至 25°C 並在 25°C 攪拌 12 小時。向混合物中緩慢添加 H_2O (8 0mL)，然後與另外一個相同規模的批次一起藉由矽膠管柱 (PE/EA=1:0 至 3:1 梯度) 純化，製得標題化合物 (220 g，656 mmol，每批約 69% 產率)，為白色固體，經 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H) 證實。

【0551】 步驟 b) *6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

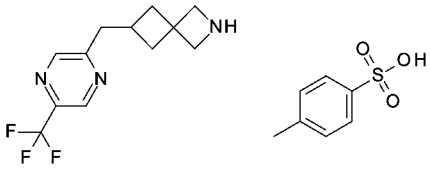
【0552】 將 (3-溴苯基)-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ6-硫烷 (2.47 g，8.59 mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環 (dioxaborolan)-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.4 g，7.16 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯二氯甲烷錯合物 (1.17 g，1.43 mmol) 及碳酸鉀 (1.98 g，14.3 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (40 mL) 及水 (8 mL) 中。將反應混合物在氬氣下加熱至120°C，持續 16 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌。萃取液經硫酸鈉乾燥，透過矽膠薄層過濾並蒸發。將粗產物藉由管柱層析法純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（1 g，2.4 mmol，31.9% 產率）。MS (ESI): m/z = 361.0 $[M\text{-}tBu+H]^+$。

【0553】 步驟 c) *6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0554】 將 6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.3 g，3.12 mmol) 及碳載鈀 (10%) (0.16 mL，1.56 mmol) 在 EtOAc (35 mL) 中的混合物在高壓釜中在 30 bar H_2 下攪拌 24 小時。然後將反應混合物過濾並濃縮，以得到灰色油狀標題化合物（1.3 g，3.11 mmol，96.5 % 產率）。MS (ESI)：m/z = 319.0 $[M\text{-}Boc+H]^+$。

【0555】 ***實例 B.4***

【0556】 **6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**



【0557】 將對甲苯磺酸 (10.7 g, 61.9 mmol) 及 6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (18.4 g, 51.5 mmol) 在 EtOAc (180 mL) 中之混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物過濾，並將濾餅濃縮，以得到灰色固體狀標題化合物 (7.5 g, 17.5 mmol, 31.1% 產率)。將濾液濃縮並凍乾，以得到另一批黃色固體狀標題化合物 (15.0 g，34.93 mmol，67.7% 產率)。MS (ESI)：m/z =258.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 - 8.35 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H)

【0558】 步驟 a) *6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

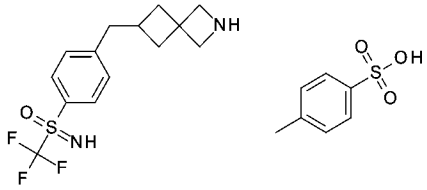
【0559】 向 2-溴-5-(三氟甲基)吡口經 (CAS：799557-87-2) (3.39 g, 14.9 mmol) 及 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (在 B.1 步驟 a 中產生)) (5.0 g, 14.9 mmol)、碳酸鉀 (4.12 g, 29.8 mmol) 在 1,4-二喁烷 (50 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (1.22 g, 1.49 mmol)，將混合物用 N_2 脫氣 3 次並在 80°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物，其藉由矽膠層析法 (0 至 30% 乙酸乙酯/石油醚的溶析液) 純化以得到殘餘物，將其與石油醚在 25°C 一起研磨 30 分鐘，以得到白色固體狀標題化合物 (4.0 g，76% 產率)。MS (ESI)：m/z = 300.0 $[M\text{-}C_4H_8+H]^+$

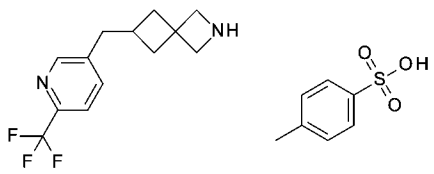
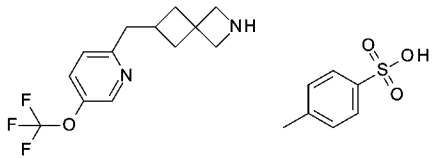
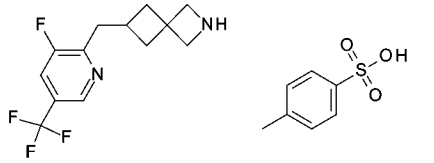
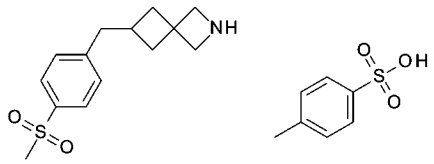
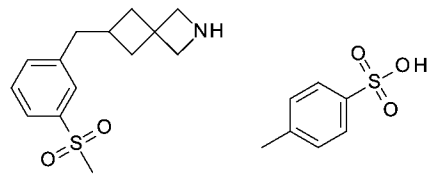
【0560】 步驟 b) *6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

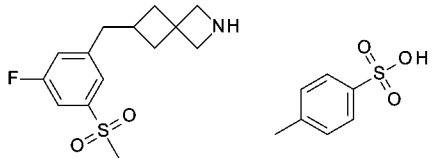
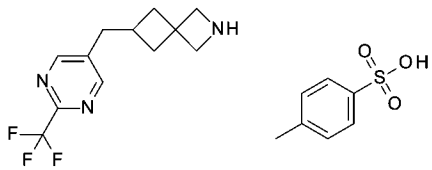
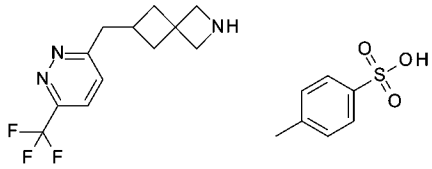
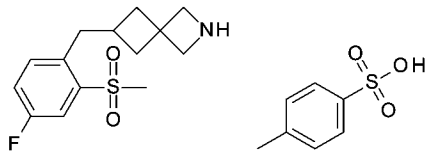
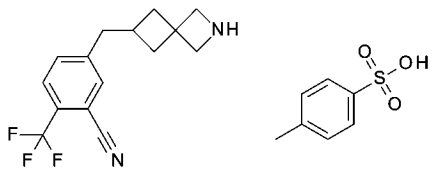
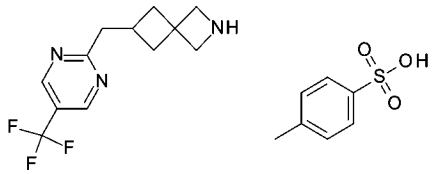
【0561】 在 N_2 下，向 6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5.0 g, 14.1 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液中添加 10% Pd/C (1.66 g, 1.41 mmol)。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H_2 吹驅幾次。將混合物在 H_2 (15 psi) 下在 25°C 攪拌 3 小時。

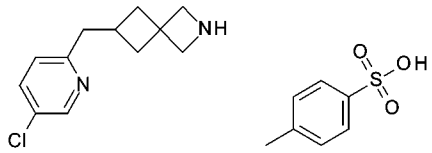
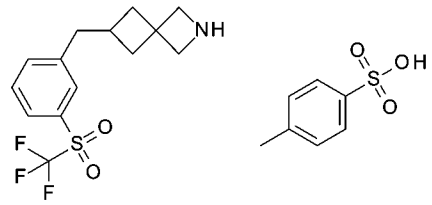
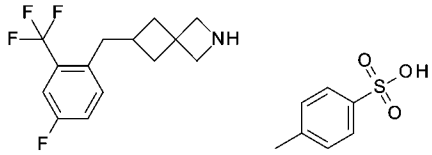
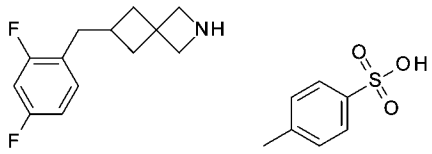
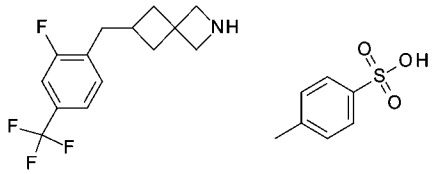
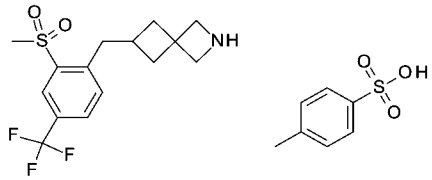
【0562】 將反應混合物過濾並將濾液在濃縮，以得到綠色固體狀標題化合物 (5.0 g，99% 產率)。MS (ESI)：m/z =302.1 $[M-C_4H_8+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (spt, J = 7.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.43 (s, 10H)

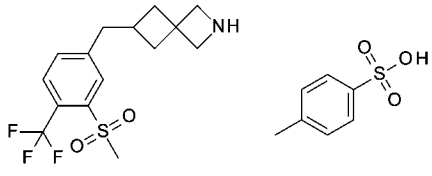
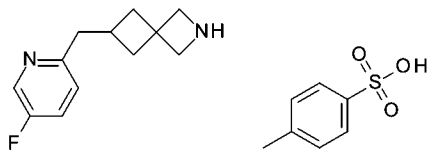
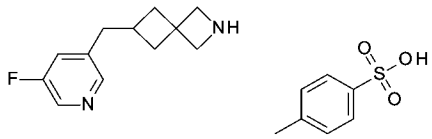
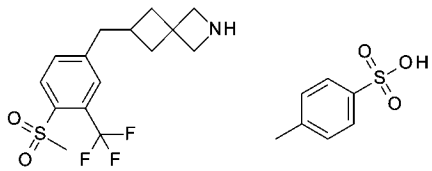
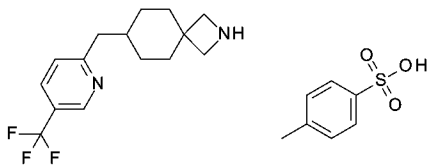
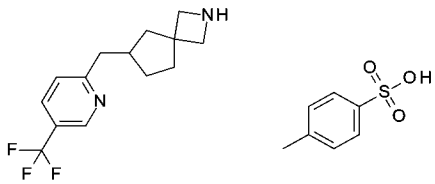
【0563】 與實例 B.1 及 B.4 類似，以下建構單元係在步驟 b 中使用用於 Suzuki 偶合的相關(雜)芳基溴化物或碘化物建構單元來產生。在一些情況下，亦使用替代性鹽 (例如三氟乙酸鹽、二甲苯磺酸鹽、鹽酸鹽)。為了引入不同的螺環系統，可以進行進一步的建構單元取代，例如實例 B.25 使用 7-側氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS：1363381-22-9) 代替步驟 a) 中的 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯，並且實例 B.26 及 B.47 使用 6-側氧-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS：1363382-39-1) 代替步驟 a) 中的 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯。在一些情況下，合成經計劃為包括在氫化步驟中去除額外之 Br 基團或保護基，或在 Boc 去保護步驟中去除額外之保護基。

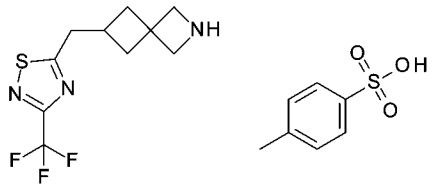
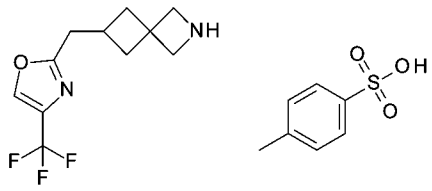
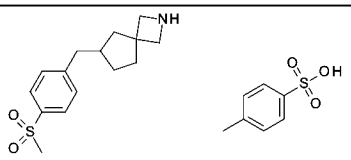
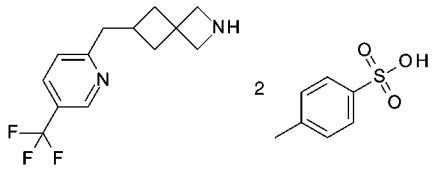
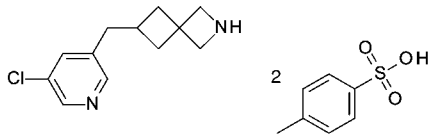
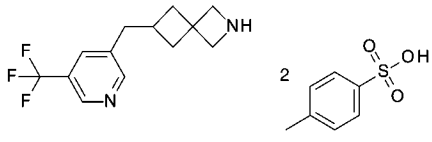
實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.2		[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(4-溴苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ6-氫硫	319.0 $[M-TsOH+H]^+$

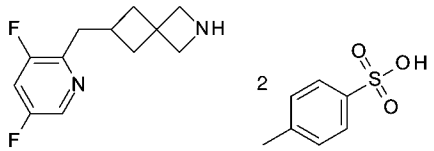
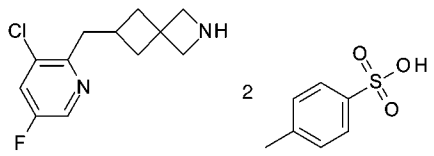
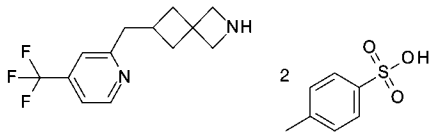
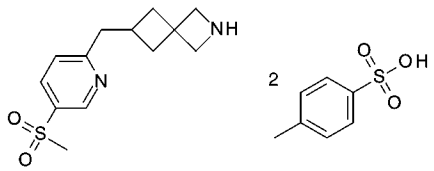
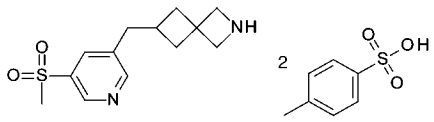
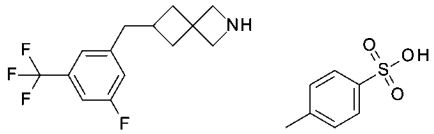
			酮 (sulfanone) (CAS: 1421133-03-0)	
B.3		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶 (CAS：436799-32-5)	257.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.5		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶 (CAS：888327-36-4)	273.3 [M-TsOH+H]$^+$
B.6		6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶 (CAS: 89402-29-9)	447.0 [M+H]$^+$
B.7		6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴苯基甲基碸 (CAS：3466-32-8)	266.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.8		6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴苯基甲基碸 (CAS：34896-80-5)	265.9 [M-TsOH+H]$^+$

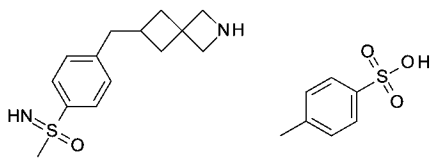
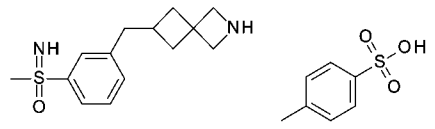
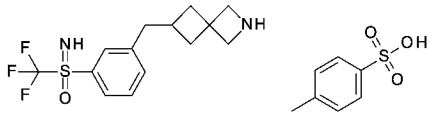
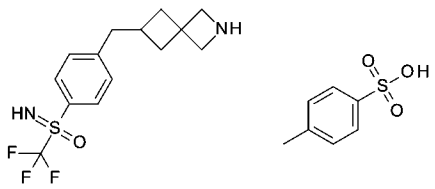
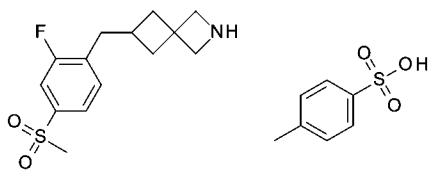
B.9		6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-氟-5-甲基磺醯基-苯 (CAS：1207970-78-2)	284.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.10		6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶 (CAS：799557-86-1)	258.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.11		6-[[6-(三氟甲基)嗒咔-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-6-(三氟甲基)嗒咔 (CAS：174607-37-5)	258.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.12		6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-氟-2-甲磺醯基苯 (CAS：628692-10-4)	284.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.13		5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)苄腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)苄腈 (CAS：1208076-28-1)	281.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.14		6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶 (CAS：69034-09-9)	257.9 [M-TsOH+H]$^+$

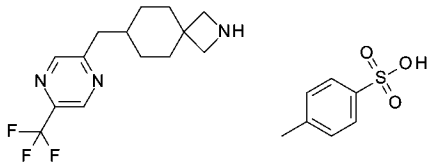
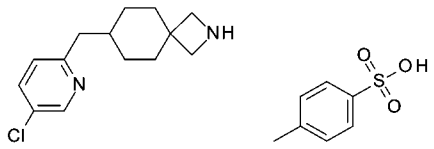
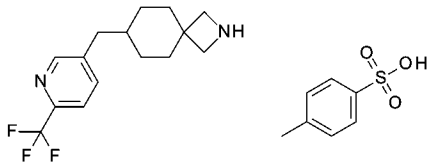
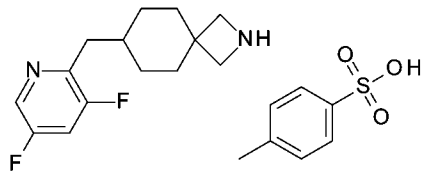
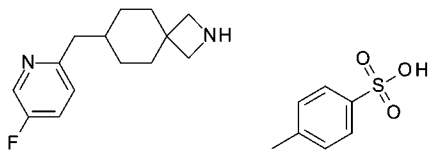
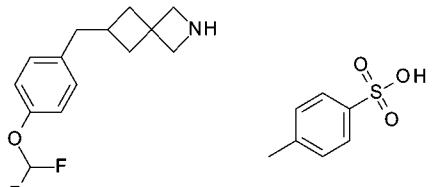
B.15	 * 步驟 c) 中使用的 PtOH 催化劑	6-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氯吡啶	223.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.16		6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-((三氟甲基)磺醯基)苯 (CAS: 2728-70-3)	319.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.17		6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氟三氟甲苯	274.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.18		6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-2,4-二氟苯	224.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.19		6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-3-氟三氟甲苯	274.0 [M-TsOH+H]+
B.20		6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-2-甲烷磺醯基-4-(三氟甲基)苯 (CAS: 1215205-98-3)	334.1 [M-TsOH+H]$^+$

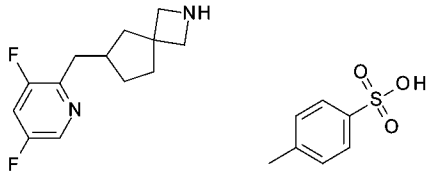
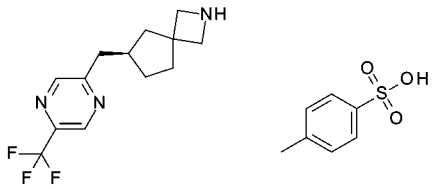
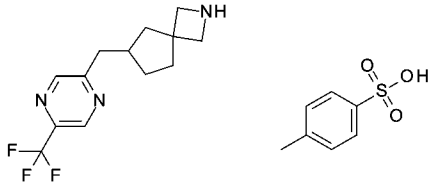
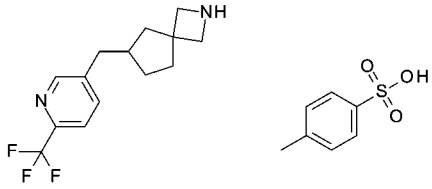
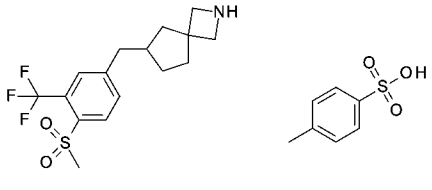
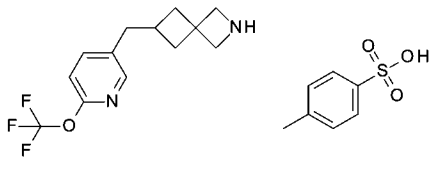
B.21		6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-2-甲基磺醯基-1-(三氟甲基)苯(C.1)	334.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.22		6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氟吡啶	207.5 [M-TsOH+H]$^+$
B.23		6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-5-氟吡啶	207.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.24		6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-甲基磺醯基-2-(三氟甲基)苯(CAS：300356-32-5)	334.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.25		7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啶	285.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.26		6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啶	271.2 [M-TsOH+H]$^+$

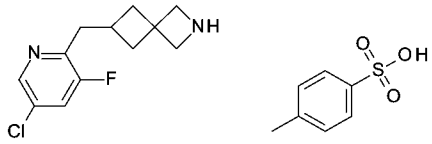
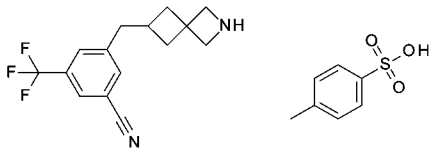
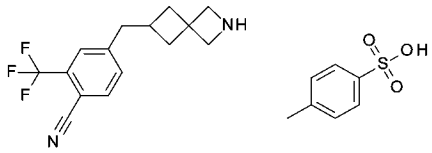
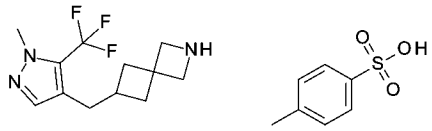
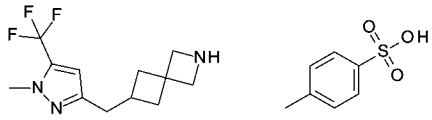
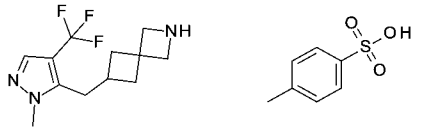
B.34		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑；4-甲基苯磺酸	5-溴-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑 (CAS: 1781783-65-0)	264.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.35		2-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-4-(三氟甲基)噁唑；4-甲基苯磺酸	2-溴-4-(三氟甲基)噁唑 (CAS: 1060816-14-9)	247.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.47		6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	4-溴苯基甲基碸	280.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.69		6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啶	257.4 [M-2TsOH+H]$^+$
B.70	 * 步驟 c) 中使用的 PtO_2 催化劑	6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	3-溴-5-氯吡啶	223.1 [M-2TsOH+H]$_+$
B.71		6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	3-溴-5-(三氟甲基)吡啶	257.4 [M-2TsOH+H]$^+$

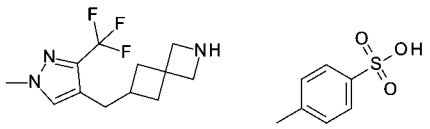
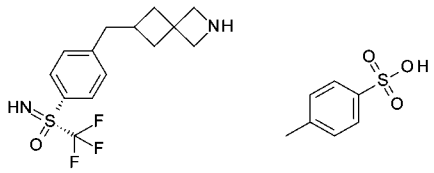
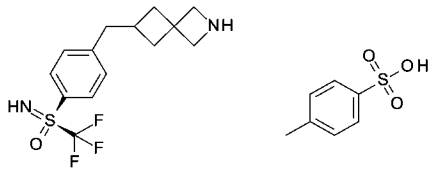
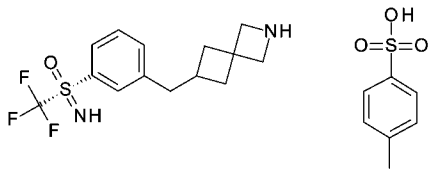
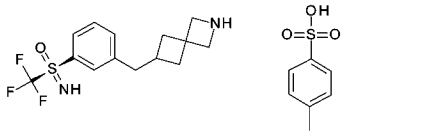
B.72		6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	2-溴-3,5-二氟吡啶	225.0 [M-2TsOH+H]$^+$
B.73		6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	2-溴-3-氯-5-氟-吡啶	241.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.74		6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸；	2-溴-4-(三氟甲基)吡啶	257.5 [M-2TsOH+H]$^+$
B.75		6-[(5-甲基磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(甲基磺醯基)吡啶 (CAS: 343262-51-1)	267.2 [M-2TsOH+H]$^+$
B.76		6-[(5-甲基磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-5-(甲基磺醯基)吡啶 (CAS: 445491-71-4)	267.2 [M-2TsOH+H]$^+$
B.77		6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-5-氟三氟甲苯	274.0 [M-TsOH+H]$^+$

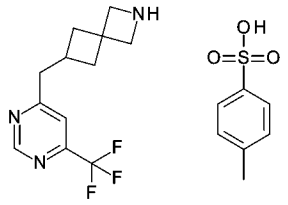
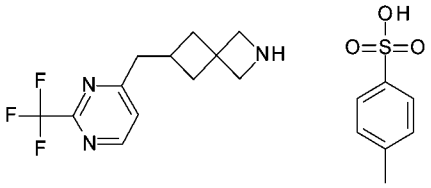
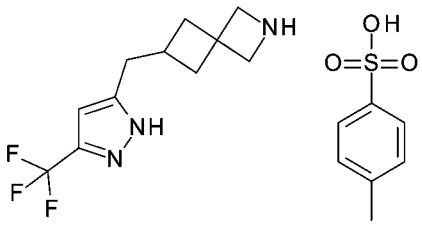
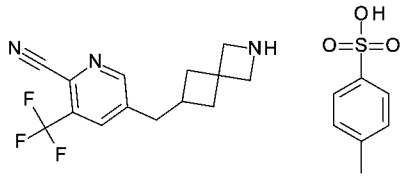
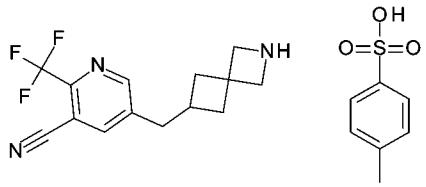
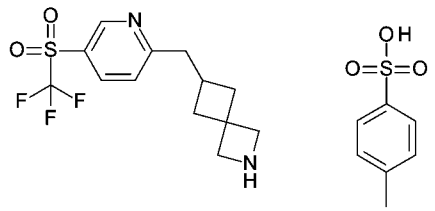
B.78		[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(S-甲基碸亞胺基)苯 (CAS: 145026-07-9)	265.2 [M-TsOH+H]⁺
B.79		[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(3-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-氫硫酮 (CAS：1789700-09-9)	265.2 [M-TsOH+H]⁺
B.80		[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(3-溴苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-lambda6-氫硫酮(sulfanone) (CAS: 2411289-54-6)	319.0 [M-TsOH+H]⁺
B.81		[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(4-溴苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ6-氫硫酮(sulfanone) (CAS: 1421133-03-0)	319.2 [M-TsOH+H]⁺
B.82		6-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-2-氟-4-甲磺醯基苯 (CAS：1032825-02-7)	284.1 [M-TsOH+H]⁺

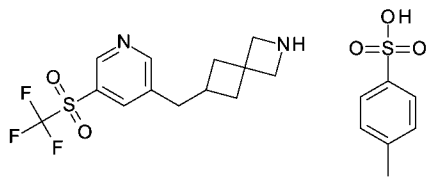
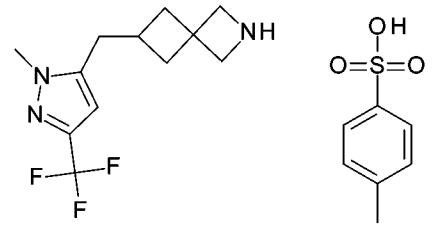
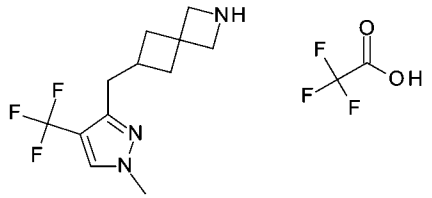
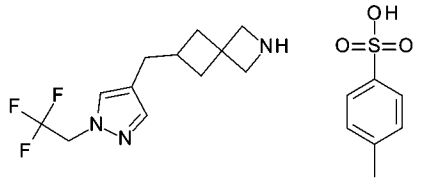
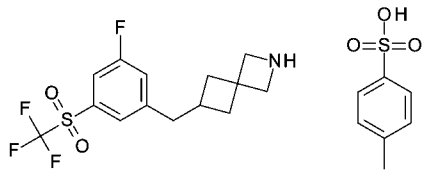
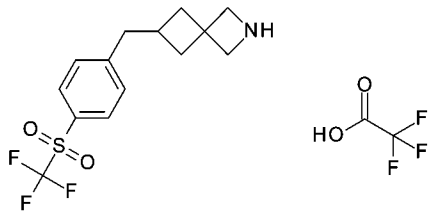
B.86		7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啉	285.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.87	 * 步驟 c) 中使用的 Rh (10% C 載) 催化劑	7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氯吡啶	251.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.88		7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶	285.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.89		7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-3,5-二氟吡啶	253.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.90		7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氟吡啶	235.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.91		6-[[4-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶 (CAS: 899452-26-7)	283.2 [M-TsOH+H]$^+$

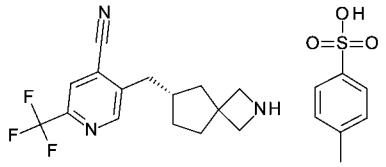
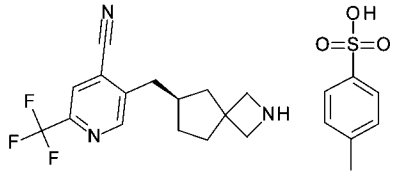
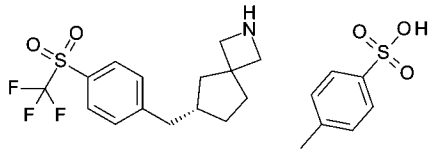
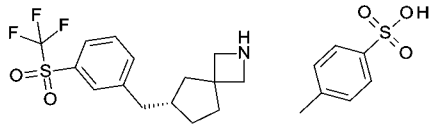
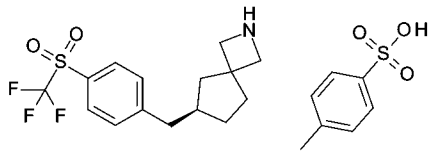
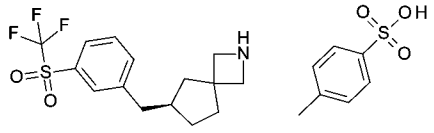
B.92		6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-3,5-二氟吡啶	239.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.93	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啡	272.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.94	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)吡啡	272.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.95		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶	271.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.96		6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-甲磺醯基-2-(三氟甲基)苯 (CAS: 300356-32-5)	348.3 [M-TsOH+H]$^+$
B.302		6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲氧基)吡啶 (CAS：886371-77-3)	273.3 [M-TsOH+H]$^+$

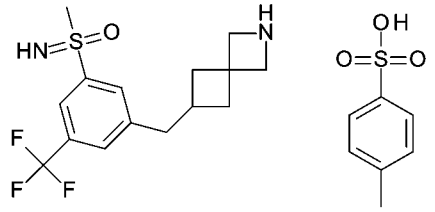
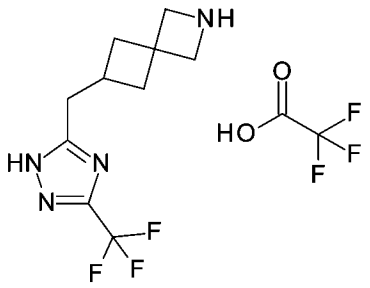
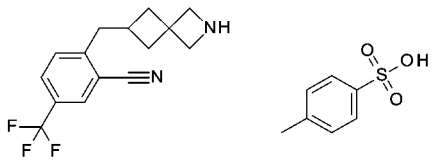
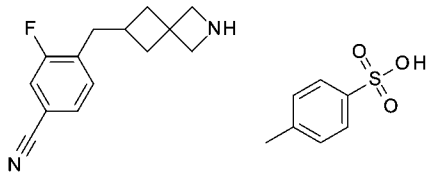
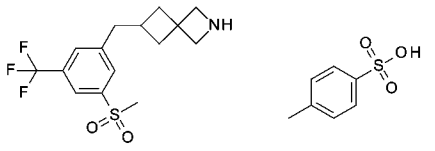
B.305		6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氯-3-氟吡啶 (CAS：514797-97-8)	241.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.306		3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲基)苄腈；4-甲基苯磺酸	3-溴-5-(三氟甲基)苄腈 (CAS：691877-03-9)	281.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.307		4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)苄腈；二 4-甲基苯磺酸	4-溴-2-(三氟甲基)苄腈 (CAS：191165-13-6)	281.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.308		6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑	260.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.309		6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑	260.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.310		6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸；	5-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑 (CAS: 1783749-68-7)	260.0 [M-TsOH+H]$^+$

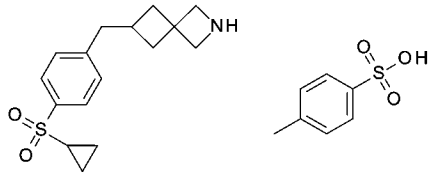
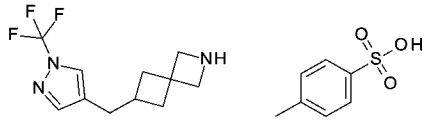
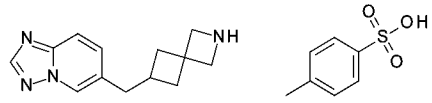
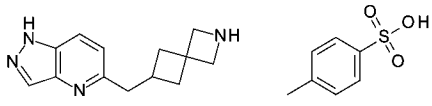
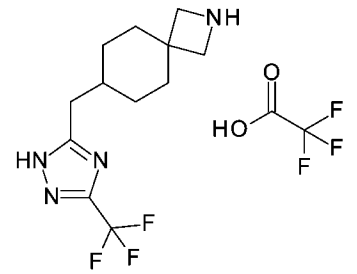
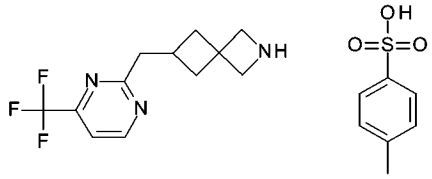
B.312		6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS: 497832-99-2)	260.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.313	 (立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離)	[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(4-溴苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ6-氫硫酮 (sulfanone) (CAS: 1421133-03-0)	319.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.314	 (立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離)	[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(4-溴苯基)(亞胺基)(三氟甲基)-λ6-氫硫酮 (sulfanone) (CAS: 1421133-03-0)	319.3 [M-TsOH+H]$^+$
P.77	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(3-溴苯基)-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ6-硫烷	319.1 [M+H]$^+$
P.78	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	(3-溴苯基)-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ6-硫烷	319.1 [M+H]$^+$

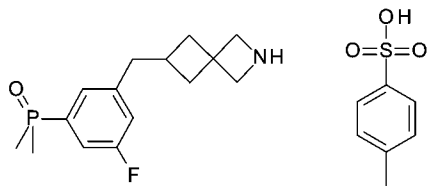
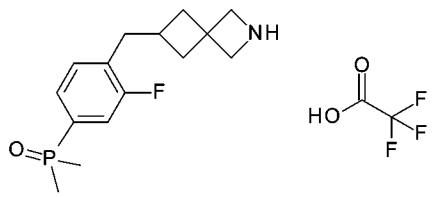
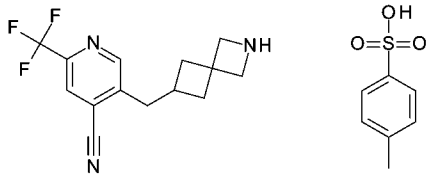
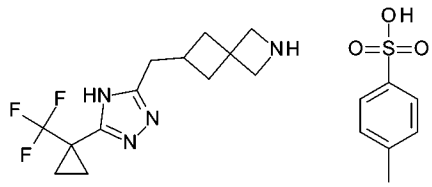
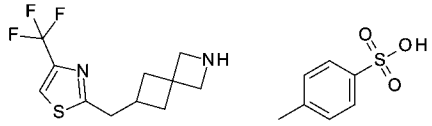
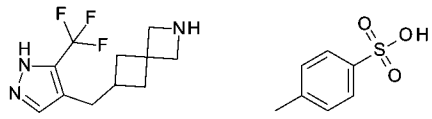
P.41		4-甲基苯磺酸；6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷	4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶	258.0 $[M+H]^+$
P.42		4-甲基苯磺酸；6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷	4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶	258.1 $[M+H]^+$
P.7		6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	246.0 $[M+H]^+$
P.10		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；4-甲基苯磺酸	5-溴-3-(三氟甲基)2-氰吡啶 (CAS 1214377-57-7)	282.2 $[M+H]^+$
P.11		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈 (CAS 1245914-98-0)	282.2 $[M+H]^+$
P.12		6-[[5-(三氟甲基磺醯基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-氯-2-(三氟甲基磺醯基)吡啶 (CAS: 2091447-89-9)	321.1 $[M+H]^+$

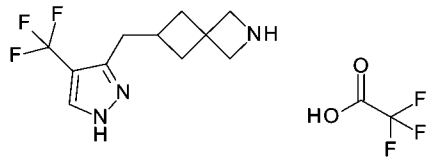
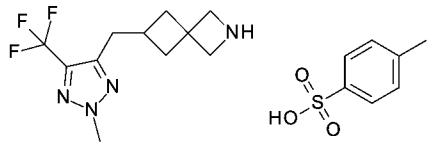
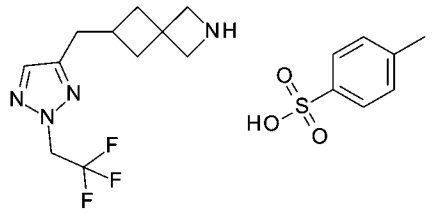
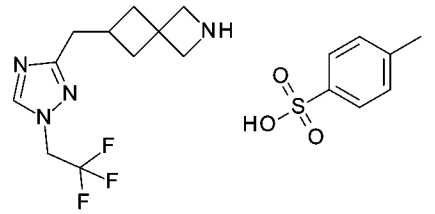
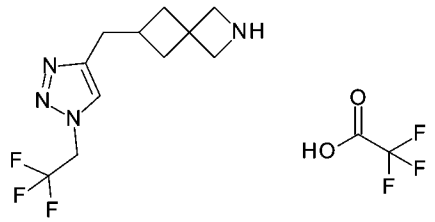
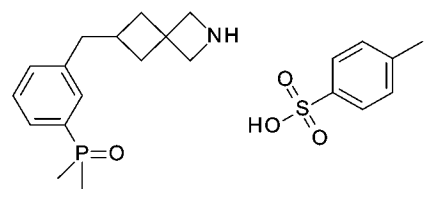
P.13		4-甲基苯磺酸；6-[[5-(三氟甲基磺醯基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷	3-溴-5-(三氟甲基磺醯基)吡啶(CAS: 1936542-46-9)	321.1 $[M+H]^+$
P.31		6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑	260.2 $[M+H]^+$
P.34		6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	3-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑	260.1 $[M+H]^+$
P.37		6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑	246.0 $[M+H]^+$
P.66		6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-氟-5-(三氟甲基磺醯基)苯	338.0 $[M+H]^+$
P.74		6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	1-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯	320.1 $[M+H]^+$

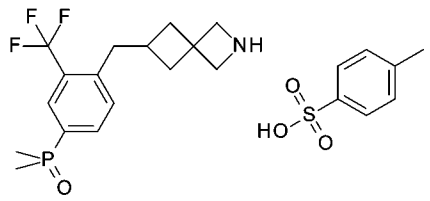
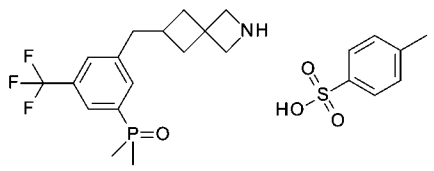
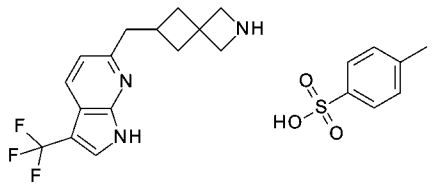
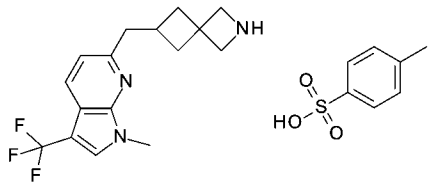
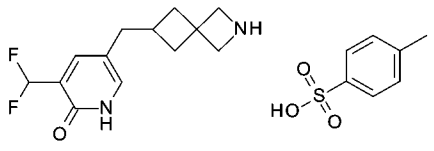
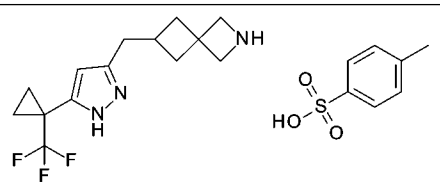
P.90	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	5-[[外消旋-(6S)-2-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈 (CAS: 1070892-04-4)	296.2 $[M+H]^+$
P.91	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 SFC 分離）	5-[[外消旋-(6R)-2-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈 (CAS: 1070892-04-4)	296.2 $[M+H]^+$
P.95	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 HPLC 分離）	(6R)-6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯	334.2 $[M+H]^+$
P.96	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 HPLC 分離）	(6R)-6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸；	1-溴-3-(三氟甲基磺醯基)苯	334.1 $[M+H]^+$
B.315	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 HPLC 分離）	(6S)-6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(三氟甲基磺醯基)苯	334.2 $[M+H]^+$
B.316	 （立體化學的任意分配，在步驟 c 後藉由手性 HPLC 分離）	(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸；	1-溴-3-(三氟甲基磺醯基)苯	334.1 $[M+H]^+$

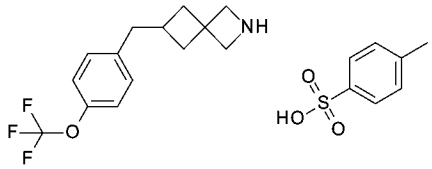
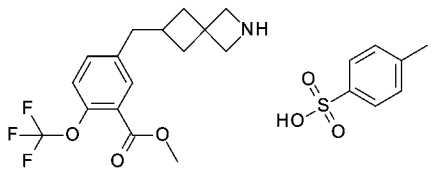
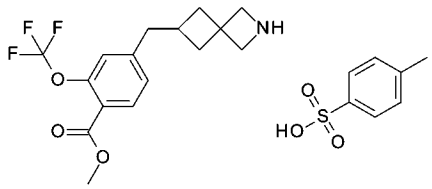
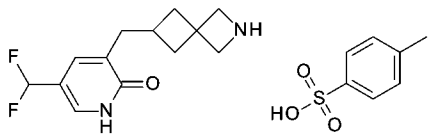
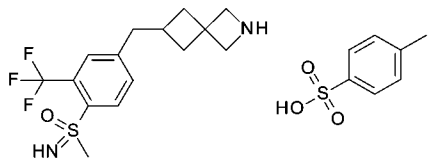
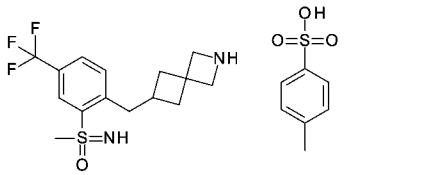
P.71		[3-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	**C.6** [3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷	333.2 $[M+H]^+$
B.318		6-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	3-溴-5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑 (CAS: 1185320-36-8)	247.5 $[M-TFA+H]^+$
B.321		2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲基)苄腈；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)苄腈 (CAS: 1483-55-2)	281.1 $[M-TsOH+H]^+$
B.322		4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-3-氟-苄腈；4-甲基苯磺酸	4-溴-3-氟苯甲腈	231.2 $[M-TsOH+H]^+$
B.330		6-[[3-甲基磺醯基-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-甲基磺醯基-5-(三氟甲基)苯 (CAS: 1215205-96-1)	334.1 $[M-TsOH+H]^+$

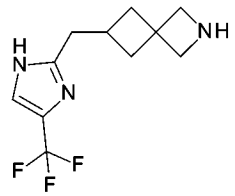
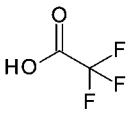
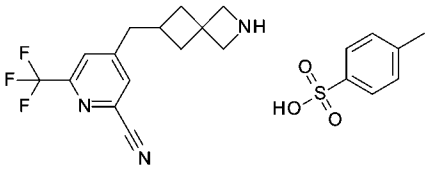
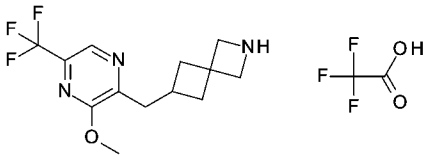
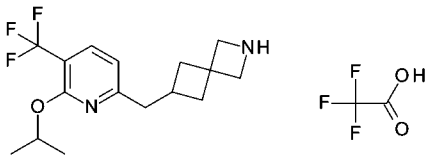
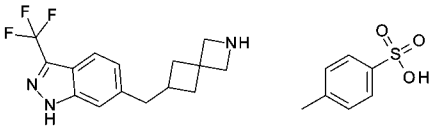
B.331		6-[(4-環丙基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-環丙基磺醯基-苯 (CAS: 648906-28-9)	292.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.335		6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-(三氟甲基)吡唑 (CAS: 1046831-97-3)	246.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.345		6-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；二 4-甲基苯磺酸	6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS: 356560-80-0)	229.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.346		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶；4-甲基苯磺酸	5-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 (CAS: 1227628-78-5)	229.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.353		7-[[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷；2,2,2-三氟乙酸	3-溴-5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑 (CAS: 1185320-36-8)	275.2 [M-TFA+H]$^+$
B.355		6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶	258.2 [M-TsOH+H]$^+$

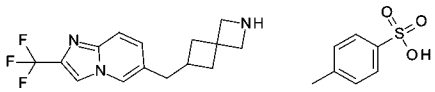
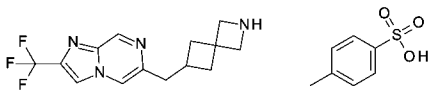
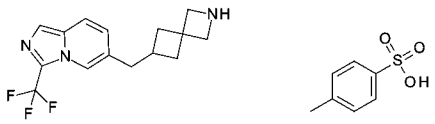
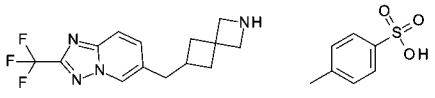
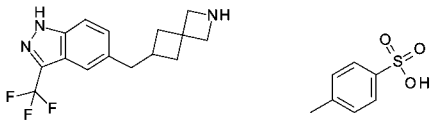
B.356		6-[(3-二甲基磷醯基-5-氟-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-二甲基磷醯基-5-氟-苯 (C.7)	282.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.357		6-[(4-二甲基磷醯基-2-氟-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-氯-4-二甲基磷醯基-2-氟-苯 (C.8)	282.1 [M-TFA+H]$^+$
B.374		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈 (CAS: 1070892-04-4)	282.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.398		6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	3-溴-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑 (C.10)	287.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.401		2-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-4-(三氟甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2-溴-4-(三氟甲基)噻唑 (CAS: 41731-39-9)	263.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.407		6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS: 19968-17-3)	246.2 [M-TsOH+H]$^+$

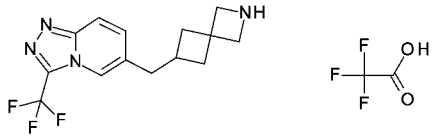
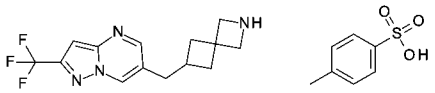
B.410		6-[[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	3-溴-4-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS: 1936710-01-8)	246.2 [M-TFA+H]$^+$
B.413		6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-溴-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑 (CAS: 1643359-24-3)	261.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.441		6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4,5-二溴-2-(2,2,2-三氟乙基)三唑 (**C.11**)	261.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.442		6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	3-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑 (**C.12**)	261.3 [M-TFA+H]$^+$
B.467		6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	4-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,3-三唑 (CAS: 1393539-84-8)	261.2 [M-TFA+H]$^+$
B.492		6-[(3-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	1-溴-3-二甲基磷醯基-苯 (CAS: 60398-84-7)	264.2 [M-TsOH+H]$^+$

B.498		6-[[4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苯 (C.14)	332.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.499		6-[[3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苯 (C.15)	332.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.500		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-吡咯并[2,3-b]吡啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS: 1190320-80-9)	294.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.501	 * 經由在步驟 c) 後使用 NaH、MeI 對 B.500 之前驅物進行甲基化，然後進行去保護	6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS: 1190320-80-9)	310.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.503	 * 在氫化步驟期間亦去除苄基保護基	5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸	2-苄基氧-5-溴-3-(二氟甲基)吡啶 (C.16)	255.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.505		6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1~{H}-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	3-溴-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑 (C.17)	286.1 [M-TsOH+H]$^+$

B.506		6-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(三氟甲氧基)苯	272.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.507		5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯; 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯	330.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.508		4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯; 4-甲基苯磺酸	4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯	330.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.511	 * 在氫化步驟期間亦去除苄基保護基	3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸; 4-甲基苯磺酸	2-苄基氧-3-溴-5-(二氟甲基)吡啶 (C.19)	255.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.512		[4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷 (C.20)	333.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.514		[2-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸	[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷 (C.21)	333.0 [M-TsOH+H]$^+$

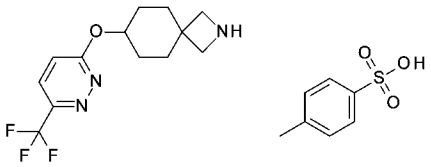
B.536	  (在 Boc 去保護期間亦去除 SEM 保護基)	6-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2-[[2-溴-4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷 (C.23)	246.0 [M-TFA+H]$^+$
B.537		4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈；4-甲基苯磺酸	4-溴-6-(三氟甲基)2-氰吡啶 (CAS: 1242968-52-0)	282.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.544		6-[[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2-溴-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡咔 (C.25)	288.2 [M-TFA+H]$^+$
B.545		6-[[6-異丙氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	6-溴-2-異丙氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (C.26)	315.2 [M-TFA+H]$^+$
B.556		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吲唑; 4-甲基苯磺酸	6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吲唑 (CAS: 1374258-63-5)	296.1 [M-TsOH+H]$^+$

B.557		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (CAS: 150780-40-8)	296.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.558		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啡; 4-甲基苯磺酸	6-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啡 (CAS: 1208084-50-7)	297.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.559		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶 (CAS: 1262619-64-6)	296.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.560		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS: 1159812-99-3)	297.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.561		5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吲唑; 4-甲基苯磺酸	5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吲唑 (CAS: 57631-11-5)	296.1 [M-TsOH+H]$^+$

B.562		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶; 三氟乙酸	6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (CAS: 1166819-53-9)	297.2 [M-TFA+H]$^+$
B.563		6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶; 4-甲基苯磺酸	6-溴-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (CAS: 1379358-08-3)	297.1 [M-TsOH+H]$^+$

【0564】 ***實例 B.27***

【0565】 **7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸**



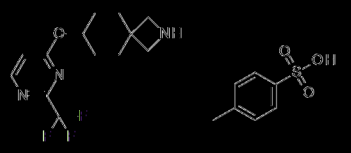
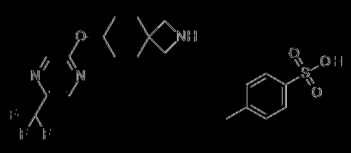
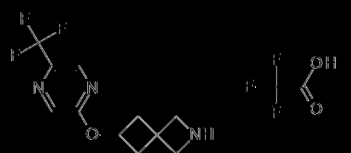
【0566】 向 7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (350 mg, 0.903 mmol) 在乙酸異丙酯 (4 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (258 mg, 1.36 mmol)。將混合物於 100°C 攪拌 6 小時。將反應混合物在真空下濃縮。加入 Et_2O，並且將混合物經由燒結玻璃過濾。將白色固體用 Et_2O (2x) 洗滌且在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (0.420 g, 88%)。MS (ESI)：m/z = 288.0 $[M-TsOH+H]^+$

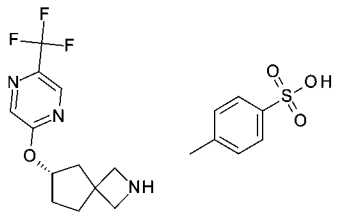
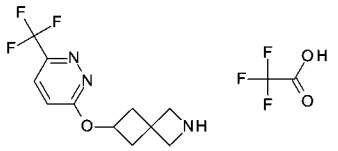
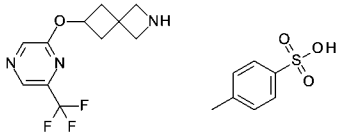
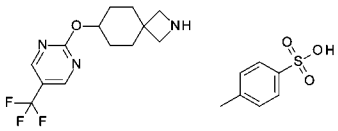
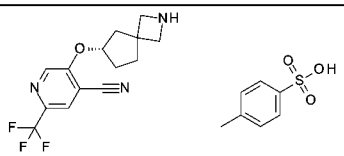
【0567】 步驟 a) *7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

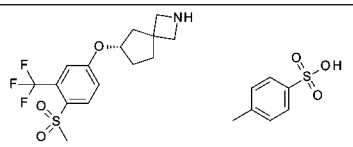
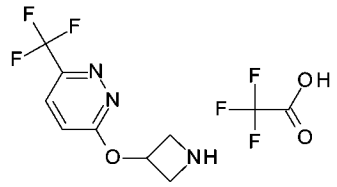
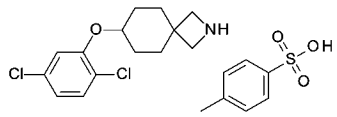
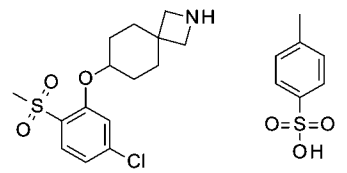
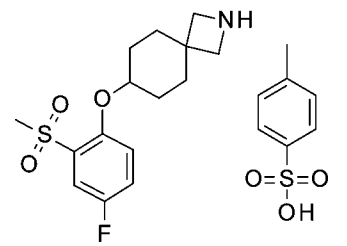
【0568】 向 7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1363383-18-9) (350 mg, 1.45 mmol) 及三級丁醇鉀 (195 mg, 1.74 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺

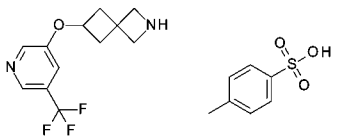
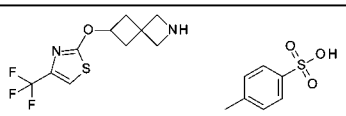
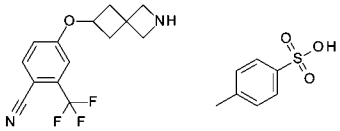
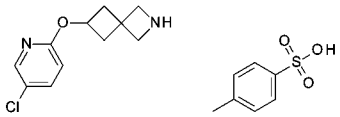
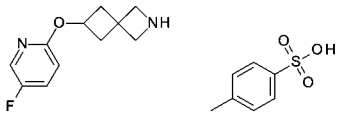
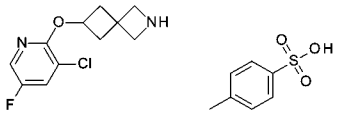
(3.5 mL) 中之溶液中加入 3-氟-6-(三氟甲基)嗒𠯿 (248 mg, 1.49 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 15 小時。將反應混合物倒入 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將粗製材料藉由快速層析法純化（以庚烷中之 0% 至 40% 之 EtOAc 沖提），以得到白色固體狀標題化合物 (353 mg, 59.69%)。MS (ESI)：m/z：332.1 [M-tBu+H]+

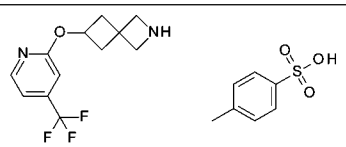
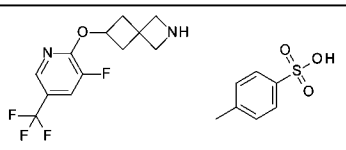
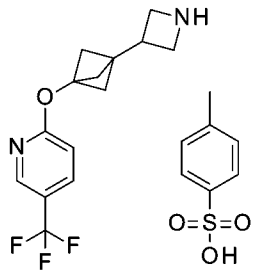
[0569] 與實例 B.27 類似，以下建構單元係使用相關(雜)芳基鹵化物及羥基螺環建構單元產生。在一些情況下，使用替代性溶劑，例如步驟 a) 中之 DMSO。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.43		7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	288.1 [M-TsOH+H]+
B.44		7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	氟-5-(三氟甲基)吡啶，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	288.1 [M-TsOH+H]+
B.45		6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	2-氯-5-(三氟甲基)吡啶，6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1147557-97-8)	260.1 [M-TFA+H]+

B.46		(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2-氟-5-(三氟甲基)吡啉，(6S)-6-羥基-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2376903-72-7)	274.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.48		6-[6-(三氟甲基)嗒啉-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	3-氯-6-(三氟甲基)嗒啉；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1147557-97-8)	260.1 [M-TFA+H]$^+$
B.84		6-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-氯-6-(三氟甲基)吡啉 (CAS：61655-69-4)；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	260.1 [M-TsOH+H]+
B.85		7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	288.1 [M-TsOH+H]+
B.97		5-[[(6S)-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈 (CAS: 1070892-04-4)及 (6S)-6-羥基-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2376903-72-7)	298.2 [M-TsOH+H]$^+$

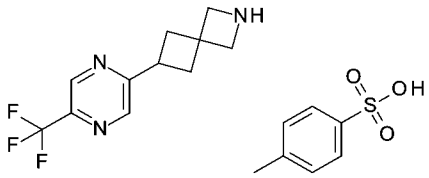
B.98		(6S)-6-[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-1-甲磺醯基-2-(三氟甲基)苯及 (6S)-6-羥基-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2376903-72-7)及	350.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.230	 在步驟 a) 中，使用 NaH 代替 KO*t*Bu	3-(四氫吖唉-3-基氧)-6-(三氟甲基)嗒咿; 2,2,2-三氟乙酸	3-氯-6-(三氟甲基)嗒咿 (CAS RN: 258506-68-2)及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0)	220.1 [M+H]$^+$
B.260		7-(2,5-二氯苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	1,4-二氯-2-甲基磺醯基苯 (CAS RN: 66640-63-9)，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1363383-18-9)	286.2 [M+H]$^+$
B.264		7-(5-氯-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	4-氯-2-氟-1-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 1261284-27-8)，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1363383-18-9)	330.1 [M+H]$^+$
B.269		7-(4-氟-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	1,4-二氟-2-甲磺醯基-苯 (CAS RN：61655-69-4)，7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1363383-18-9)	314.1 [M+H]$^+$

B.332		6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-氟-5-(三氟甲基)吡啶；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	260.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.333		2-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧)-4-(三氟甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2-溴-4-(三氟甲基)噻唑；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	265.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.340		4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧)-2-(三氟甲基)苄腈；4-甲基苯磺酸	4-氟-2-(三氟甲基)苄腈；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	283.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.341		6-[(5-氯-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-氯-2-氟吡啶；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	225.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.342		6-[(5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,5-二氟吡啶；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	209.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.343		6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-氯-2-氟吡啶；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	243.0 [M-TsOH+H]$^+$

B.527		6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-氟-4-(三氟甲基)吡啶；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	259.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.546		6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(CAS：89402-42-6)；6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯	277.0 [M-TsOH+H]$^+$
M.20		2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]氧]-5-(三氟甲基)吡啶; 4-甲基苯磺酸	3-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(CAS RN: 2490406-07-8)，2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(CAS RN: 69045-82-5)	285.2 [M+H]$^+$

【0570】 ***實例 B.38***

【0571】 **6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**

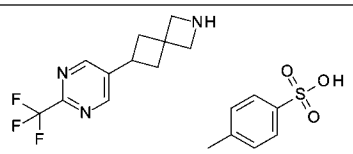


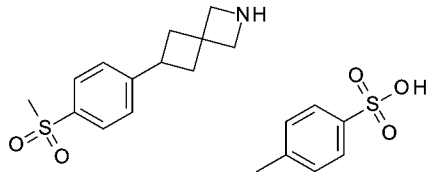
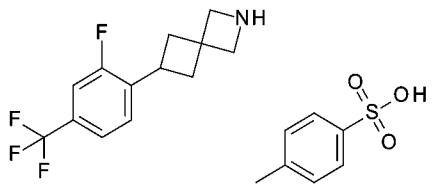
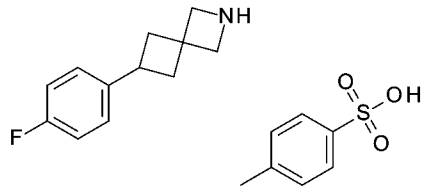
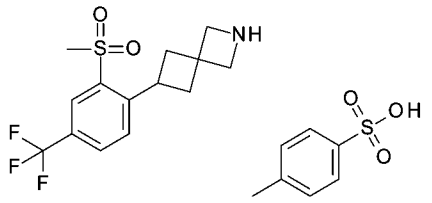
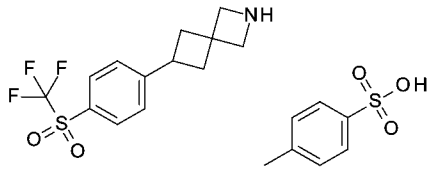
【0572】 將 6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1100 mg, 3.2 mmol) 及對甲苯磺酸 (662 mg, 3.84 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 16 小時。將混合物在減壓下濃縮並添加去離子水，並將混合物凍乾以得到白色固體狀標題化合物 (1300 mg，3.13 mmol，94% 產率)。MS (ESI)：m/z =244.0 [M-TsOH+H]$^+$

【0573】 步驟 a) *6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0574】 6-碘-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2059140-61-1) (3130 mg, 9.69 mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶 (1100 mg, 4.85 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (54.3 mg, 0.050 mmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (9.64 mg, 0.020 mmol)、TTMSS (1205 mg, 4.85 mmol)、Na_2CO_3 (1027 mg, 9.69 mmol) 在 DME (20 mL) 中之溶液。將小瓶密封並置於氮氣下。將反應攪拌並用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 遠) 照射，用冷卻風扇將反應溫度保持在 25°C，持續 14 小時。殘餘物藉由急速矽膠層析法 (0-30% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫劑) 純化，以得到殘餘物，其藉由反相 HPLC (0.1% FA 條件) 純化以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g，3.2 mmol，66% 產率)。MS (ESI)：m/z = 288.1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

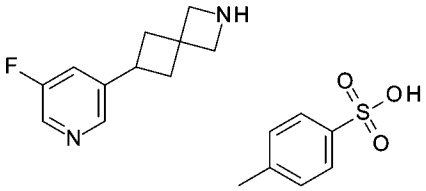
【0575】 與實例 B.38 類似，以下建構單元係在步驟 a 中使用用於光化學偶合的相關 (雜)芳基溴化物建構單元來產生。在一些情況下，亦使用替代性鹽（例如三氟乙酸鹽、二甲苯磺酸鹽、鹽酸鹽）。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.49		6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶	244.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

B.324		6-(4-甲基磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴苯基甲基碸	252.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.328		6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴-3-氟三氟甲苯	260.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.370		6-(4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-溴氟苯	192.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.371		6-[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯 (CAS：1215205-98-3)	192.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.547		6-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-溴-4-((三氟甲基)磺醯基)苯 (CAS: 312-20-9)	306.2 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.325

6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



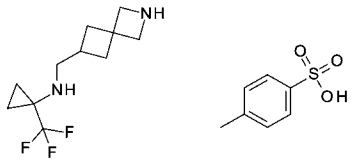
【0576】 將 6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (4.0 g, 13.68 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (6.51 g, 34.21 mmol) 在 EtOAc (150 mL) 中之溶液在 25°C 攪拌 18 小時。然後蒸發 RM 並將獲得的殘餘物（油狀物）與 TBME (150 mL) 一起攪拌 6 小時。將獲得的沉澱過濾，用 TBME 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物（5.66 g，10.6 mmol，73.2% 產率）。MS (ESI)：m/z = 193.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【0577】 步驟 a) *6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0578】 在氬氣氣氛下，向 5-氟吡啶-3-硼酸 (CAS: 872041--86--6) (6.1 g, 43.3 mmol)、(1S,2S)-2-胺基環己醇 (249 mg, 2.17 mmol)、碘化鎳 (II) (677 mg, 2.17 mmol) 在 iPrOH (140 mL) 中之攪拌溶液中，在 RT 經由注射器添加 THF 中的 2M 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉溶液 (21.7 mL, 43.3 mmol)。然後在加入 6-碘-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2059140-61-1) (7.0 g, 21.7 mmol) 前，將 RM 在環境溫度下攪拌 10 分鐘。將反應混合物回流 4 小時，然後在室溫攪拌過夜。將獲得的混合物經 SiO_2 過濾並用 IPA 洗滌濾餅。蒸發濾液並將殘餘物在 TBME 與水之間分配。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中蒸發。將獲得的粗產物用快速管柱層析法純化，以得到白色固體狀標題化合物（3.95 g，13.5 mmol，59.3% 產率）。MS (ESI)：m/z = 293.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【0579】 ***實例 B.29***

【0580】 **N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-1-(三氟甲基)環丙胺；4-甲基苯磺酸**



【0581】 將對甲苯磺酸一水合物 (1024 mg，5.38 mmol) 加入到 6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.79 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 16 小時。將溶劑在減壓下蒸發並且將殘餘物用 MTBE 研磨，以得到白色固體狀標題化合物（668 mg，1.15 mmol，64% 產率）。MS (ESI)：m/z = 235.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【0582】 步驟 a) *6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

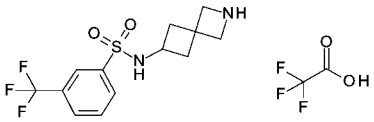
【0583】 向 2-三級丁氧羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (CAS: 1211526-53-2) (2.0 g, 8.29 mmol) 及 1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (CAS: 112738-67-7) (1340 mg, 8.29 mmol) 在 DMF (5mL) 中的攪拌溶液中，加入 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽 (3782 mg, 9.95 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (5.05 mL, 29.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後倒至水上並用 EtOAc (2 x 50mL) 萃取。將合併的有機部分用水洗滌三次，在無水硫酸鈉下乾燥，並在真空下除去溶劑。將殘餘物用 25 ml MTBE 研磨，以得到白色固體狀標題化合物（1.7 g，4.88 mmol，59% 產率）。MS (ESI)：m/z = 347.2 $[M-H]^-$

【0584】 步驟 b) *6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0585】 將 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.1 g, 3.16 mmol) 溶解在 THF (30 mL) 中。在 0°C 加入硼烷-甲基硫醚錯合物 (0.48 g, 6.32 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌 6 小時，然後冷卻至 0°C 並以逐滴加入甲醇 (5 mL) 來淬滅，然後在真空中濃縮。將殘餘物用鹽水稀釋，並用 EtOAc萃取（3 次）。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到無色油狀標題化合物（600 mg，1.79 mmol，57% 產率）。MS (ESI)：m/z = 279.0 $[M\text{-}tBu+H]^+$

【0586】 ***實例 B.30***

【0587】 **N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；三氟乙酸**



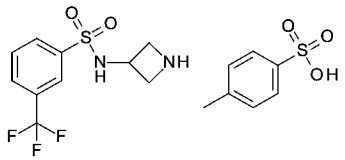
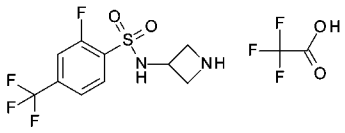
【0588】 向 6-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1245 mg，2.96 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的溶液中添加 TFA (3.38 g，2.28 mL，29.6 mmol)，然後將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，得到 1910 mg 粗製標題化合物，純度約為 65%，主要污染物為過量 TFA，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 321.1 $[M\text{-}TFA+H]^+$

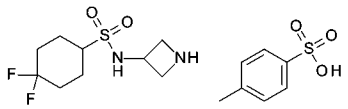
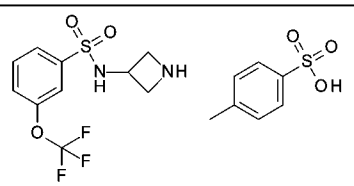
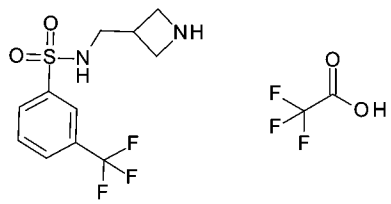
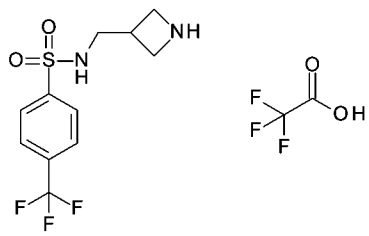
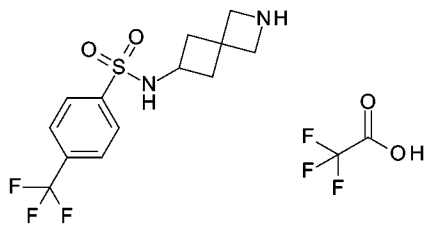
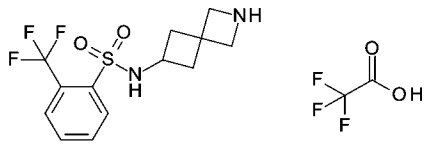
【0589】 步驟 a) *6-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

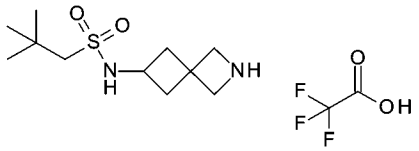
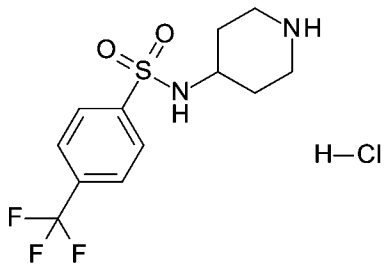
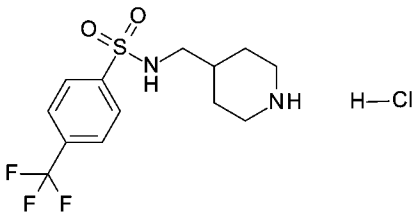
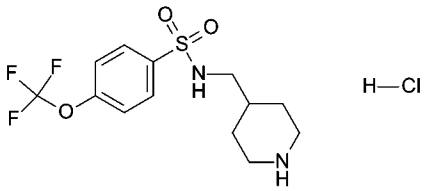
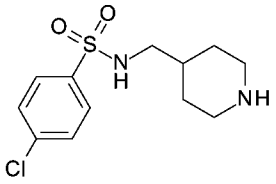
【0590】 向冷卻至 0°C 的 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (750 mg，3.53 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中的溶液中添加 DIPEA (685 mg，926 µL，5.3 mmol) 及 3-(三氟甲基)苯磺醯氯 (907 mg，3.71 mmol)，其後將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘並在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物倒入含有二氯甲

烷及Na_2CO_3 1M 水溶液的分液漏斗中。收集有機相，且水相用二氯甲烷反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製材料藉由快速層析純化，用庚烷與乙酸乙酯 (10% 至 90%) 的混合物溶析，得到 775 mg 的標題化合物。MS (ESI)：m/z = 365.1 $[M- tBu+H]^+$

【0591】 與實例 B.30 類似，以下建構單元係使用相關磺醯氯建構單元產生。對於實例 B.141 至 B.144，使用 3-胺基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯替代 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯。在實例 B.146 至 B.147 中，使用 3-(胺基甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯替代 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯。在實例 B.175 中，使用乙氧基胺甲酸酯保護基代替 Boc，並藉由鹼水解去除。在實例 B.176 至 B.178 中，使用 4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯代替 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯。在一些情況下，亦使用替代性鹽 (例如三氟乙酸鹽、甲苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、鹽酸鹽)。對於 B.178，在用 HCl 去保護並在最後一步從 33% NaOH 水溶液中萃取後分離游離鹼。

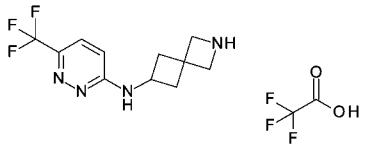
實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.141		N-(四氫吖唉-3-基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺; 4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)苯磺醯氯	281.0 $[M-TsOH+H]^+$
B.142		N-(四氫吖唉-3-基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯胺; 三氟乙酸	2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯氯	299.1 $[M-TsOH+H]^+$

B.143		N-(四氫吖唉-3-基)-4,4-二氟-環己烷磺醯胺; 4-甲基苯磺酸	4,4-二氟環己烷磺醯氯	255.0 [M-TsOH+H]+
B.144		N-(四氫吖唉-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺; 4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲氧基)苯磺醯氯	297.0 [M-TsOH+H]+
B.146		N-(四氫吖唉-3-基甲基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺; 三氟乙酸	3-(三氟甲基)苯磺醯氯	295.2 [M-TFA+H]+
B.147		N-(四氫吖唉-3-基甲基)-4-(三氟甲基)苯磺醯胺; 三氟乙酸	4-(三氟甲基)苯磺醯氯	295.2 [M-TFA+H]+
B.158		N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(三氟甲基)苯磺醯胺; 三氟乙酸	4-(三氟甲基)苯磺醯氯	321.1 [M-TFA+H]+
B.159		N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-2-(三氟甲基)苯磺醯胺; 三氟乙酸	2-(三氟甲基)苯磺醯氯	321.1 [M-TFA+H]+

B.160		N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯胺; 三氟乙酸	2,2-二甲基丙烷-1-磺醯氯	247.2 [M-TFA+H]$^+$
B.175		N-(4-哌啶基)-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；鹽酸鹽	4-(三氟甲基)苯磺醯氯	309.1 [M-HCl+H]$^+$
B.176		N-(4-哌啶基甲基)-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；鹽酸鹽	4-(三氟甲基)苯磺醯氯	323.1 [M-HCl+H]$^+$
B.177		N-(4-哌啶基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；鹽酸鹽	4-(三氟甲氧基)苯磺醯氯	339.1 [M-HCl+H]$^+$
B.178		4-氯-N-(4-哌啶基甲基)苯磺醯胺	4-氯苯磺醯氯	288.8 [M+H]$^+$

【0592】 ***實例B.31***

【0593】 **N-[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺；三氟乙酸**



;

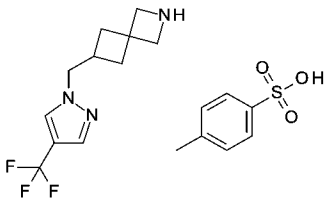
【0594】 向 6-[[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (708 mg，1.94 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的溶液中添加 TFA (2.21 g，1.49 mL，19.4 mmol)，然後將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，得到 1310 mg 粗製標題化合物，純度約為 55%，主要污染物為過量 TFA，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 259.1 $[M-TFA+H]^+$

【0595】 步驟 a) *6-[[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0596】 向 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (832 mg，3.92 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (12 mL) 中的溶液中添加 DIPEA (690 mg，932 µL，5.34 mmol) 及 3-氯-6-(三氟甲基)嗒呋 (650 mg，3.56 mmol)，然後將反應混合物在 80°C 攪拌 18 小時。真空去除揮發物並將粗製殘餘物在乙酸乙酯與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分配。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製材料藉由快速層析純化，用二氯甲烷與甲醇 (0% 至 10%) 的混合物溶析，得到 708 mg 的標題化合物。MS (ESI): m/z = 359.2 $[M+H]^+$

【0597】 ***實例 B.32***

【0598】 **6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**



【0599】 將 6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (675 mg, 1.95 mmol) 及對甲苯磺酸 (404 mg, 2.35 mmol) 在 EtOAc (6 mL) 中的溶液在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物在真空下濃縮以得到殘餘物。向殘餘物中加入去離子水並且將混合物凍乾以得到白色固體狀標題化合物（794 mg，96% 產率）。MS (ESI)：m/z = 246.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

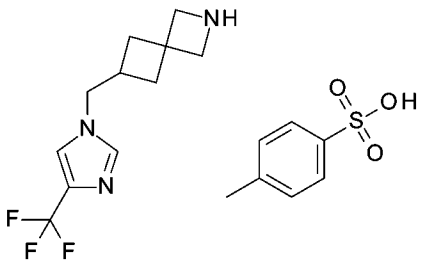
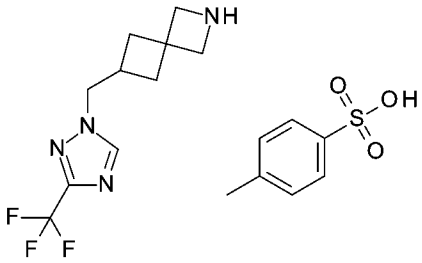
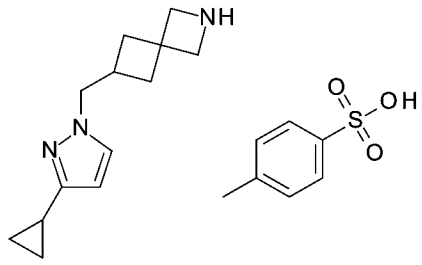
【0600】 步驟 a)*6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0601】 在 O_2 氣氛下，向 4-(三氟甲基)-1H-吡唑 (2435 mg, 17.9 mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（實例 B.1，步驟 a)）(2000 mg, 5.97 mmol) 及吡啶 (1.45 mL, 17.9 mmol) 在 DMSO (80 mL) 中的溶液中，加入二乙酸銅 (2380 mg, 11.9 mmol)，然後在 O_2 (氣球) 條件下在 100°C 下攪拌 12 小時。用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取水相。合併之有機相用鹽水 (200 mL x 3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（沖提液為 0 至 30% 之乙酸乙酯/石油醚），以得到粗產物，將其藉由反相 HPLC 純化（0.1% FA 條件）以得到棕色固體狀標題化合物（640 mg，31% 產率）。MS (ESI)：m/z = 288.1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

【0602】 步驟 b) *6-[[4-(三氟甲基)嗒咔-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

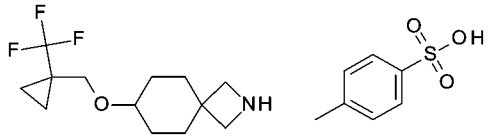
【0603】向 6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (690 mg, 2.01 mmol) 在 EtOAc (7 mL) 中的溶液中，加入濕 Pd/C (230 mg, 0.200 mmol)，在 H_2 氣氛（氣球）下在 25°C 將混合物攪拌 2 小時。然後過濾混合物，並且濃縮濾液，以得到黃色固體狀標題化合物（690 mg，99% 產率）。MS (ESI): m/z = 346.1 $[M+H]^+$

【0604】與實施例 B.32 類似，在步驟 1 中使用用於 Chan Lam 型偶合的相關 (雜)芳基建構單元產生以下建構單元。在一些情況下，亦使用替代性鹽（例如三氟乙酸鹽、二甲苯磺酸鹽、鹽酸鹽）。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.36		6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-三氟甲基-1H-咪唑 (CAS: 33468-69-8)	246.3 $[M-TsOH+H]^+$
B.41		6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑 (CAS：60406-75-9)	247.1 $[M-TsOH+H]^+$
B.417		6-[(3-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 二 4-甲基苯磺酸	5-環丙基-1H-吡唑	218.2 $[M-2TsOH+H]^+$

【0605】***實例 B.37***

【0606】 **7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷; 4-甲基苯磺酸**



【0607】 向 7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (675 mg, 1.86 mmol) 在乙酸異丙酯 (14 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (424 mg, 2.23 mmol)。將混合物於 80 °C 攪拌 5 小時。將反應混合物在真空下濃縮。加入 Et_2O，並且將混合物經由燒結玻璃過濾。將白色固體用 Et_2O 洗滌兩次並在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (752 mg, 88%)

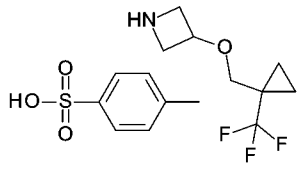
MS (ESI): m/z = 264.4 $[M+H]^+$

【0608】 步驟 a) *7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【0609】 向 7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1363383-18-9) (0.600 g, 2.49 mmol) 在超乾燥 N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中的溶液中，加入氫化鈉 (114 mg, 2.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。加入 1-(溴甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷 (505 mg, 2.49 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 16 小時。

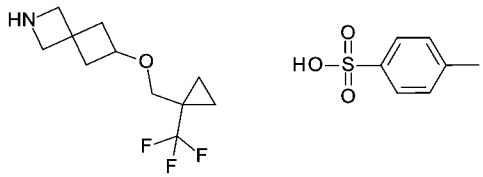
【0610】 將反應混合物倒入 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將粗製材料藉由快速層析法純化（以庚烷中之 0% 至 40% 之 AcOEt 沖提），以得到標題化合物 (681 mg, 68%)。MS (ESI): m/z = 308.1 $[M-tBu+H]^+$

【0611】 與實例 B.37 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關可商購的建構單元來產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.246		4-甲基苯磺酸;3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]四氫吖唉	3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0) 及 1-(溴甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷 (CAS RN: 1155272-93-7)	196.0 [M+H]$^+$

【0612】 ***實例 B.39***

【0613】 **6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**



【0614】 將 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (633 mg，1.89 mmol) 在乙酸乙酯 (20 mL) 中的溶液用對甲苯磺酸一水合物 (366 mg，1.93 mmol) 在 23°C 處理。然後將混合物加熱至 80°C 保持 18 小時，然後冷卻至 23°C 並蒸發，製得 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷 4-甲基苯磺酸鹽 (769 mg，95.0 %)，為淺黃色固體。MS (ESI)：m/z = 236.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$

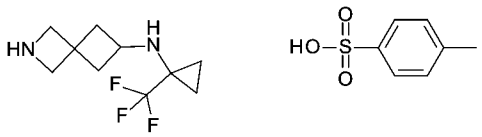
【0615】 步驟 a) *6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0616】 將 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (500 mg，2.34 mmol) 在超乾 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的溶液用 1-(溴甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷 (476 mg，2.34 mmol) 於 23°C 在 Ar 下處理。將混合物在該溫度下再攪

拌 30 分鐘，然後加熱至 80°C 並攪拌 21.5 小時。然後將混合物冷卻至 23°C，用 EtOAc 稀釋，有機層用 1 M $NaHCO_3$ 溶液 (1x)、水 (2x) 及鹽水 (1x) 洗滌。然後有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到粗製無色油狀標題化合物 (633 mg，73%)，其不經進一步純化即直接使用。MS (ESI): m/z = 280.2 [M+H-tBu]$^+$

【0617】 ***實例 B.40***

【0618】 **N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺；4-甲基苯磺酸**



【0619】 將 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (880 mg，2.75 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (1568 mg，8.24 mmol) 在 EtOAc (30 mL) 中的溶液加熱回流 3 小時，然後冷卻至室溫並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集獲得的沉澱，用 EtOAc (15 mL) 洗滌並真空乾燥以提供白色固體狀標題化合物（1335 mg，84% 產率）。MS (ESI)：m/z = 221.2 [M-TsOH+H]$^+$

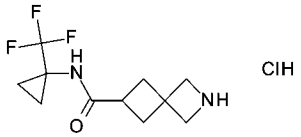
【0620】 步驟 a) *6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0621】 向 1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (918 mg, 5.68 mmol) 及 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1181816-12-5) (1.2 g, 5.68 mmol) 在 DCM (70 mL) 中的攪拌混合物中，加入三乙胺 (2.38 mL, 17.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。然後將三乙醯氧基硼氫化鈉 (2410 mg, 11.4 mmol) 一次性加入到溶液中，並將獲得的混合物在 23°C 攪拌 18 小時。然後將反應混合物用 DCM (50 mL) 稀釋，並且加入 5% $NaHCO_3$（水溶液）(80 mL)。分離有

機相，並將水層用 DCM (50 mL) 萃取。合併有機層，用鹽水 (50 mL) 洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC（SiO_2；PE/MTBE）純化，得到白色固體狀標題化合物（70 mg，3.7% 產率）。MS (ESI): m/z = 321.2 $[M+H]^+$

【0622】 ***實例 B.42***

【0623】 **N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺; 鹽酸鹽**



【0624】 向 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (200 mg，0.520 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的溶液中加入鈀（10% 碳載）(0.02 mL, 0.190 mmol)。將反應混合物在氫氣氛下於室溫攪拌 24 小時。藉由過濾除去固體，並在真空中濃縮濾液。然後將殘餘物溶解在 THF (10 mL) 中並用 4 N HCl 在二噁烷中的溶液處理，並在 23°C 下攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集沉澱，以得到白色固體狀標題化合物（60 mg，40% 產率）。MS (ESI): m/z = 249.2 $[M+H]^+$

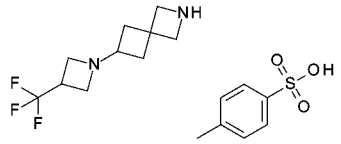
【0625】 步驟 a) *6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯*

【0626】 向 2-苄氧羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (CAS: 1291487-33-6) (1.3 g, 4.72 mmol) 及 1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (0.76 g, 4.72 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的攪拌溶液中，加入 HATU (2.33 g, 6.14 mmol) 及 TEA (2.3 mL, 16.5 mmol)。將混合物在 23°C 下攪拌過夜，然後倒至水上並用 EtOAc (2 x 100mL) 萃取。將合併的有機部分用水洗滌三次，在無水硫酸鈉下乾

燥，並在真空下除去溶劑。將殘餘物用 50 mL MTBE 研磨，以得到白色固體狀標題化合物（1 g，55% 產率）。MS (ESI): m/z = 383.2 $[M+H]^+$

【0627】 ***實例 B.51***

【0628】 **6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**



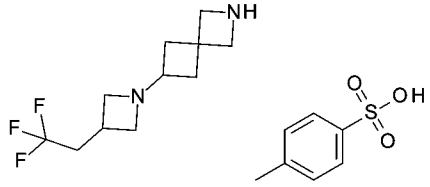
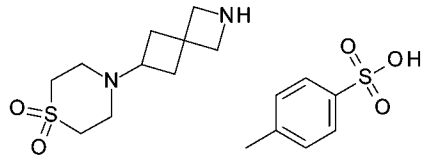
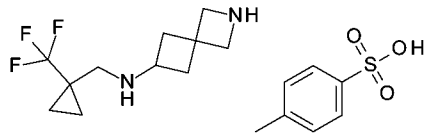
【0629】 將 6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (550 mg, 1.72 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (980 mg, 5.15 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中的溶液加熱回流 2 小時，然後冷卻至室溫並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集沉澱，用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌並真空乾燥以提供白色固體狀標題化合物（486 mg，49% 產率）。MS (ESI)：m/z = 221.2 $[M-TsOH+H]^+$

【0630】 步驟 a)*6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0631】 將 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1181816-12-5) (800 mg, 3.79 mmol)、3-(三氟甲基)四氫吖唉；鹽酸鹽 (CAS: 1221272-90-7) (612 mg, 3.79 mmol) 及三乙胺(1.58 mL, 11.4 mmol)在 DCM (40 mL) 中混合並且在室溫下攪拌 10 分鐘。然後一次性加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.61 g, 7.57 mmol)，並且將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。然後將反應混合物用 DCM (50 mL) 稀釋，並且加入 5% $NaHCO_3$ 水溶液(80 mL)。分離有機相，並將水層用 DCM (50 mL) 萃取。合併有機層，用鹽水 (50 mL) 洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥並

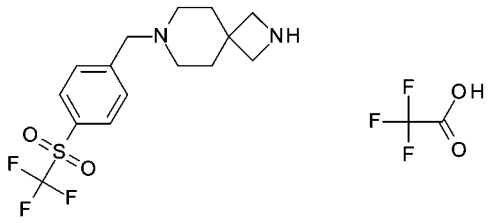
蒸發。將粗產物藉由 HPLC 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（550 mg，44% 產率）。MS (ESI): m/z = 321.0 $[M+H]^+$

【0632】 與實例 B.51 類似，使用步驟 a) 中之相關建構單元產生下列建構單元。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.52		6-[3-(2,2,2-三氟乙基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-(2,2,2-三氟乙基)四氫吖唉；鹽酸鹽 (CAS: 1394041-81-6)	235.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.155		4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,4-噻嗪烷 1,1-二氧化物; 4-甲基苯磺酸	硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽	231.2 [M-TsOH+H]+。
B.156		N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺；4-甲基苯磺酸	[1-(三氟甲基)環丙基]甲胺；鹽酸鹽	235.2 [M-TsOH+H]+。

【0633】 ***實例 B.53***

【0634】 **7-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷; 三氟乙酸**

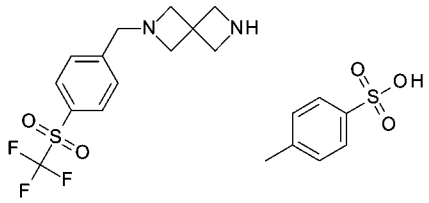
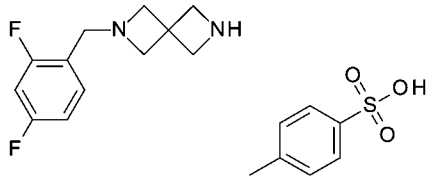
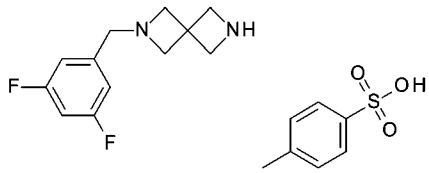
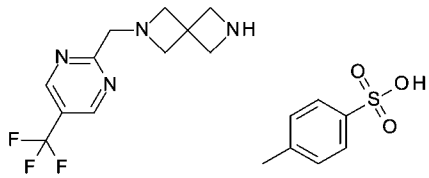
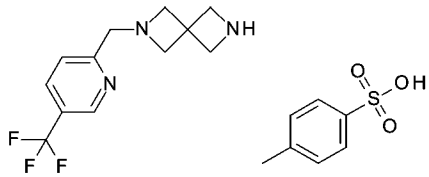


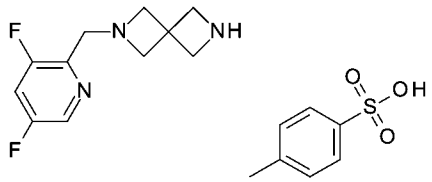
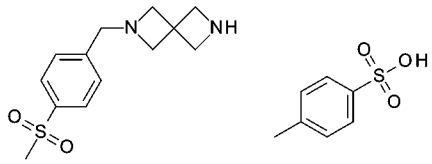
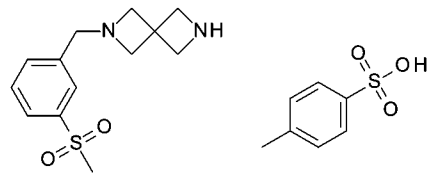
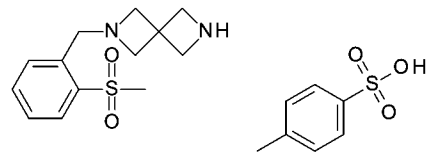
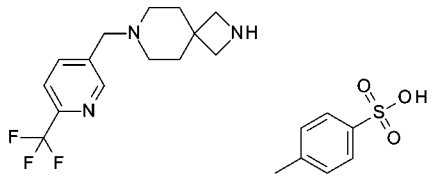
【0635】向 7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (360 mg, 0.803 mmol) 在乙酸異丙酯 (6 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (336 mg, 1.77 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 5 小時。加入 Et_2O，並且將混合物經燒結玻璃過濾。將白色固體用 Et_2O 洗滌兩次且在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (537 mg, 92 %)。MS (ESI): m/z = 349.1 $[M - TFA + H]^+$

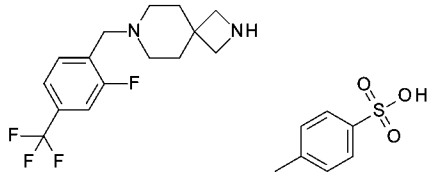
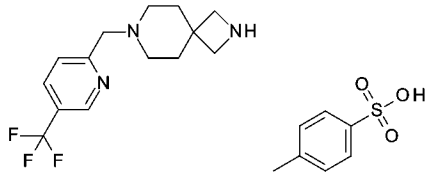
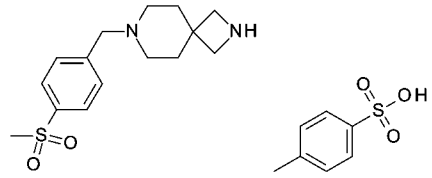
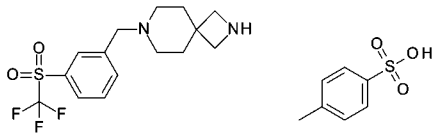
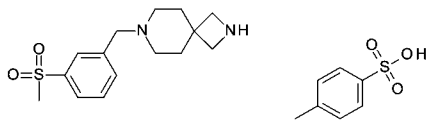
【0636】步驟 a) *7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

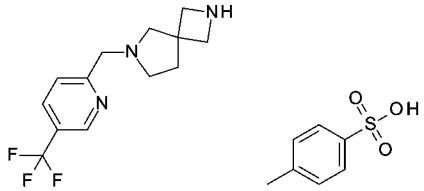
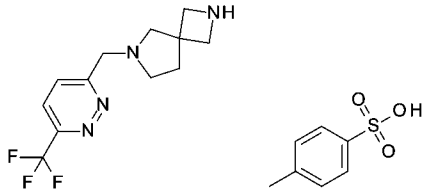
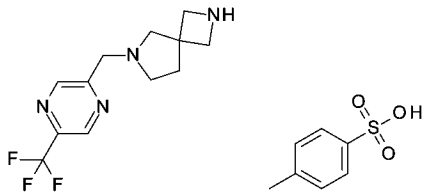
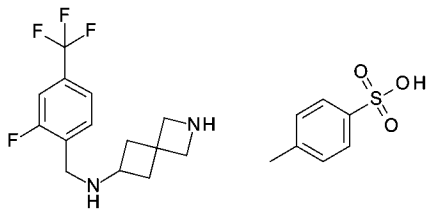
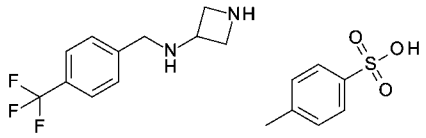
【0637】向 4-三氟甲磺醯基苯甲醛 (CAS: 650-89-5) (316 mg, 1.33 mmol) 及 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 236406-55-6) (0.300 g, 1.33 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (2.5 mL) 中的溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (309 mg, 1.46 mmol) 及乙酸 (159 mg, 152 µL, 2.65 mmol)。將混合物在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物倒入 EtOAc：THF 2:1 中並用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液、水及鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 純化，得到白色固體狀標題化合物（364 mg，58% 產率）。MS (ESI)：m/z = 449.5$[M+H]^+$

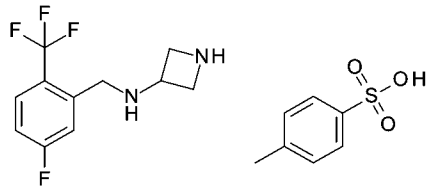
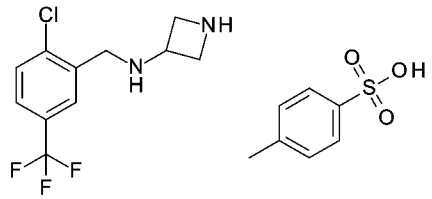
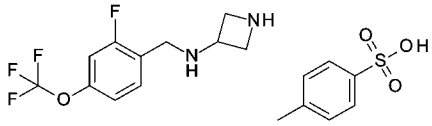
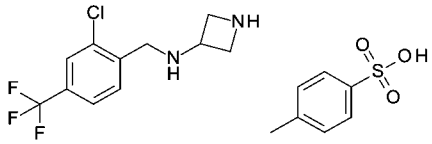
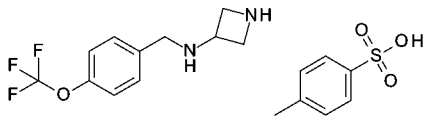
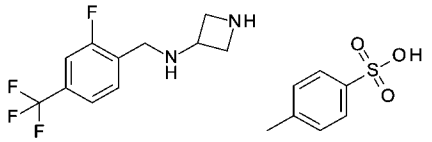
【0638】與實例 B.53 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關建構單元產生。

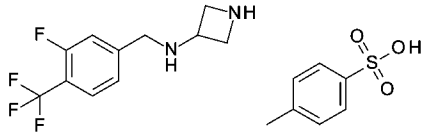
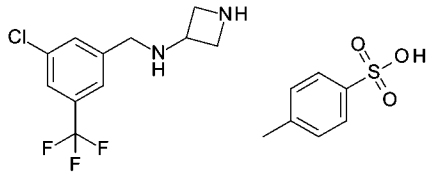
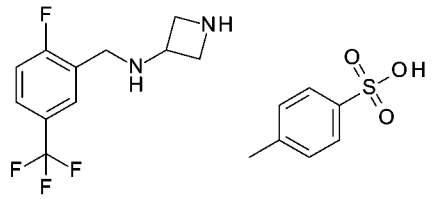
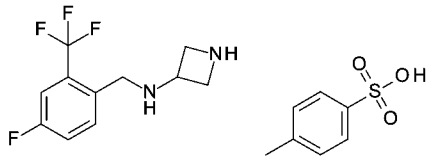
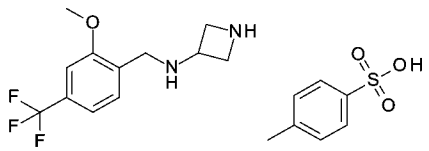
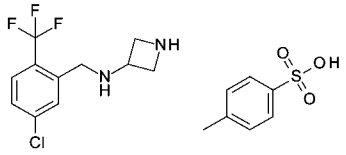
實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.54		2-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-三氟甲磺醯基苯甲醛，2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽(2:1) (CAS: 1041026-71-4)	321.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.99		2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；2,4-二氟苯甲醛	225.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.100		2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；3,5-二氟苯甲醛	225.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.102		2-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；5-(三氟甲基)嘧啶-2-甲醛	259.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.104		2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；5-(三氟甲基)-2-吡啶甲醛	258.4 [M-TsOH+H]$^+$

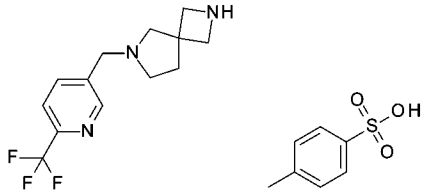
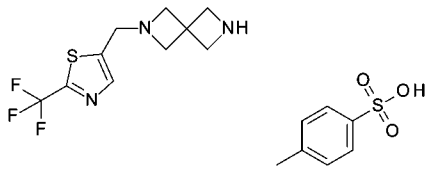
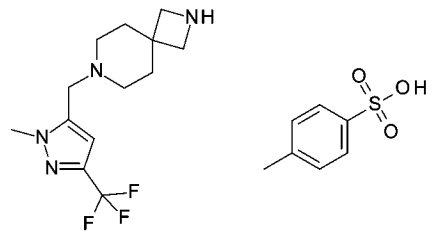
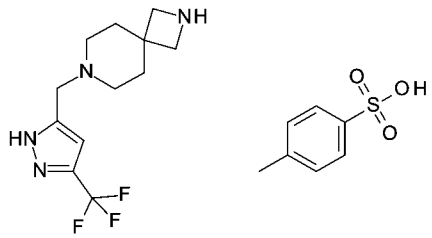
B.106		2-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；3,5-二氟吡啶-2-甲醛 (CAS: 780801-58-3)	226.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.107		2-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；二4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；4-甲磺醯基苯甲醛	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.108		2-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；二4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；3-甲磺醯基苯甲醛	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.109		2-[(2-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；二4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1)；2-甲磺醯基苯甲醛	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.116		7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；6-(三氟甲基)煙醛	286.1 [M-TsOH+H]$^+$

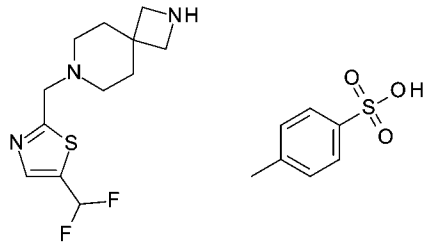
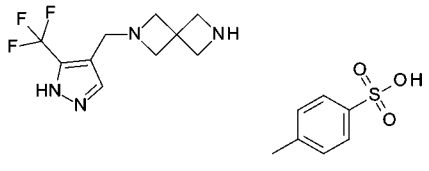
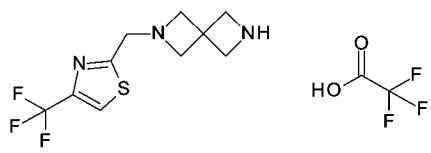
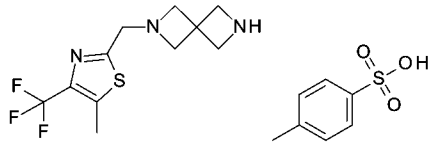
B.117		7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛	303.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.118		7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；5-(三氟甲基)皮考啉醛	286.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.119		7-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；二 4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；4-甲磺醯基苯甲醛	295.2 [M-2TsOH+H]$^+$
B.120		7-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；二 4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；3-三氟甲磺醯基苯甲醛 (CAS: 1274904-33-4)	349.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.121		7-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；3-甲磺醯基苯甲醛	295.2 [M-2TsOH+H]$^+$

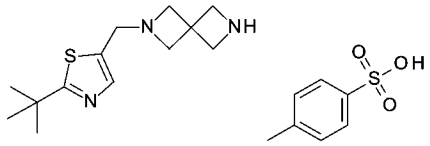
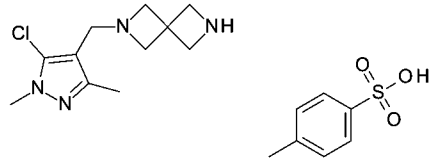
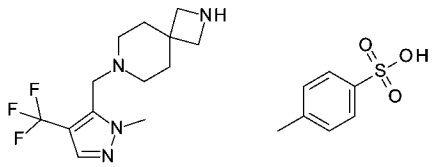
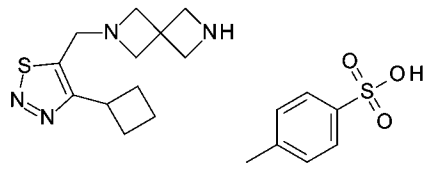
B.122		6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯；	272.0 [M-2TsOH+H]$^+$
B.123		6-[[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯；6-(三氟甲基)嗒呋-3-甲醛 (CAS: 1245643-49-5)	273.0 [M-2TsOH+H]$^+$
B.124		6-[[5-(三氟甲基)吡呋-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯；5-(三氟甲基)吡呋-2-甲醛 (CAS: 1196151-36-6)	273.2 [M-2TsOH+H]$^+$
B.125		N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺；4-甲基苯磺酸	6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛	289.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.126	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺; 4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；4-(三氟甲基)苯甲醛	231.0 [M-TsOH+H]$^+$

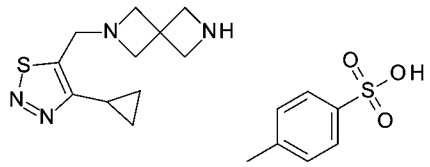
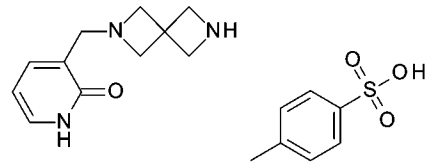
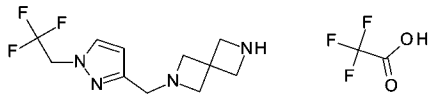
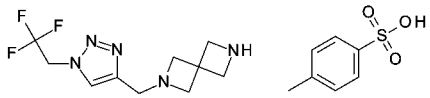
B.127	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；5-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛	249.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.128	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛	265.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.129	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺; 4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛	265.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.130	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛	265.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.131	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺; 4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；4-(三氟甲氧基)苯甲醛	247.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.132		N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛	249.1 [M-TsOH+H]$^+$

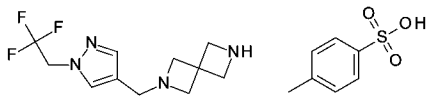
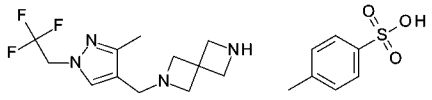
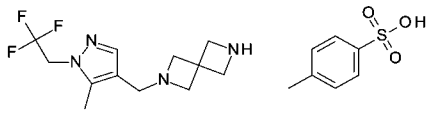
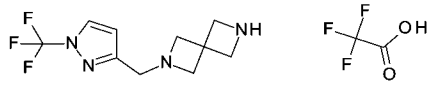
B.133	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛	249.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.134	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；3-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛	265.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.135	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛	249.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.136	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛	249.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.137	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛	261.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.138	 * 步驟 a) 使用 AcOH，然後使用氰基硼氫化鈉	N-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺；4-甲基苯磺酸	1-BOC-3-(胺基)四氫吖唉；5-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛	265.1 [M-TsOH+H]$^+$

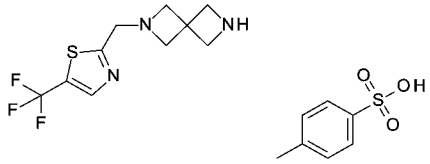
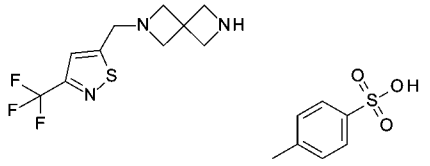
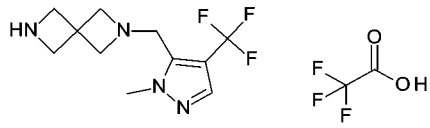
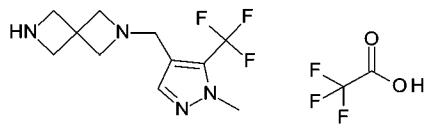
B.326		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷；二 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯；6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛	272.4 [M-2TsOH+H]$^+$
B.347		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-2-(三氟甲基)噻唑；二 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1) (CAS: 1374659-01-4)；2-(三氟甲基)噻唑-5-甲醛 (CAS: 903130-38-1)	264.0 [M-2TsOH+H]$^+$
B.350		7-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；二 4-甲基苯磺酸	2-(三級丁氧羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1414962-92-7)	289.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.351		7-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；二 4-甲基苯磺酸	2-(三級丁氧羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 591234-14-9)	275.2 [M-2TsOH+H]$^+$

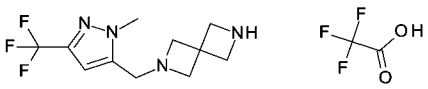
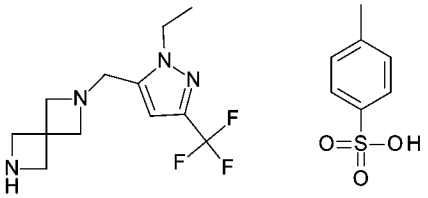
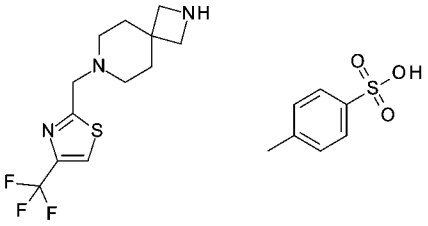
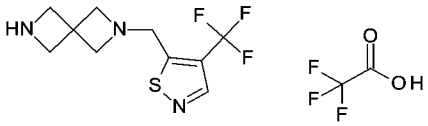
B.352		2-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基甲基)-5-(二氟甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2-(三級丁氧羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；5-(二氟甲基)噻唑-2-甲醛 (CAS: 1780912-17-5)	274.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.362		2-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽 (2:1) (CAS: 1374659-01-4)；5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (CAS: 1001020-14-9)	247.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.363		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-4-(三氟甲基)噻唑；2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-(三氟甲基)噻唑-2-甲醛 (CAS: 354587-75-0)	264.0 [M-TFA+H]$^+$
B.364		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醛 (CAS: 1379099-99-6)	278.0 [M-TsOH+H]$^+$

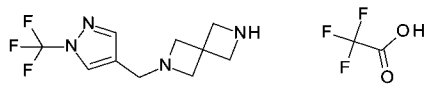
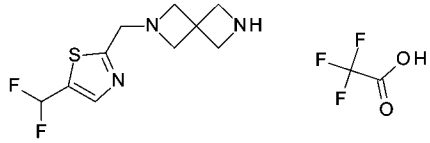
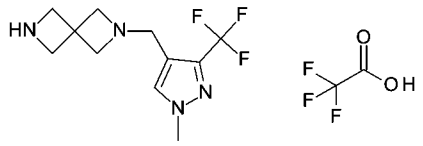
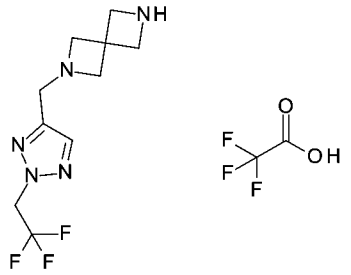
B.365		2-三級丁基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；草酸；2-三級丁基噻唑-5-甲醛 (CAS: 1211695-52-1)	252.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.375		2-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-甲醛 (CAS: 27006-76-4)	241.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.380		7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸	2-(三級丁氧羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 1780459-24-6)	289.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.385		4-環丁基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噻二唑；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-環丁基噻二唑-5-甲醛 (CAS: 2639443-82-4)	251.2 [M-TsOH+H]$^+$

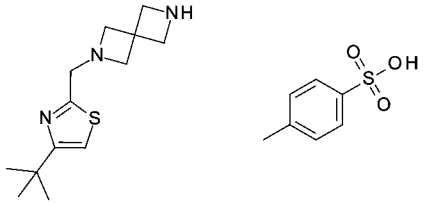
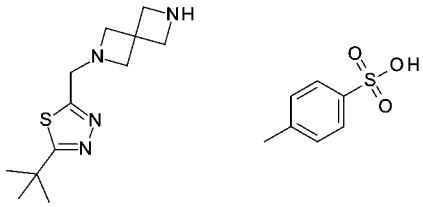
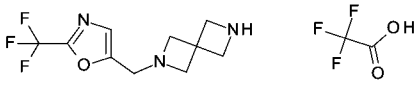
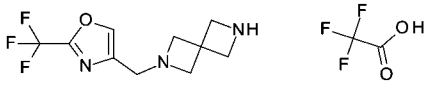
B.391		4-環丙基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噻二唑；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-環丙基噻二唑-5-甲醛 (CAS: 1000878-41-0)	237.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.395		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；	206.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.397		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1310379-34-0)	261.2 [M-TFA+H]$^+$
B.402		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-甲醛 (CAS: 1393568-30-3)	262.0 [M-TsOH+H]$^+$

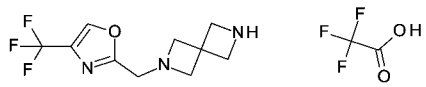
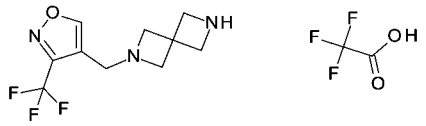
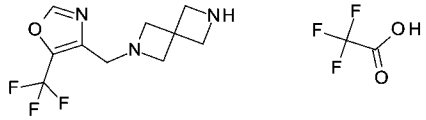
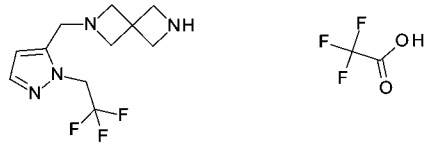
B.403		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 790254-33-0)	261.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.404		2-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 二 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;草酸；3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 1006471-12-0)	275.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.405		2-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 二 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;草酸；5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 1936401-01-2)	275.2 [M-2TsOH+H]$^+$
B.406		2-[[1-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(三氟甲基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 2091951-89-0)	247.2 [M-TFA+H]$^+$

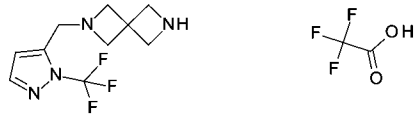
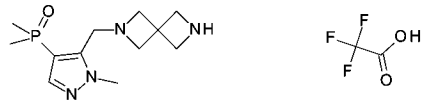
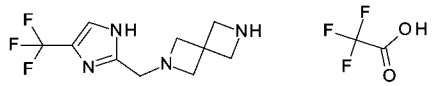
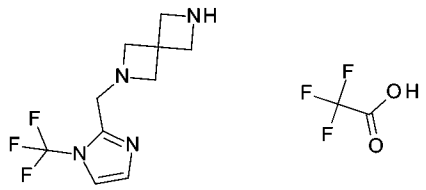
B.420		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-(三氟甲基)噻唑-2-甲醛 (CAS: 1379174-19-2)	264.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.421		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(三氟甲基)異噻唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；3-(三氟甲基)異噻唑-5-甲醛 (CAS: 1784002-13-6)	264.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.423		2-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1780459-24-6)	261.2 [M-TFA+H]$^+$
B.425		2-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲醛 (CAS: 497833-04-2)	261.2 [M-TFA+H]$^+$

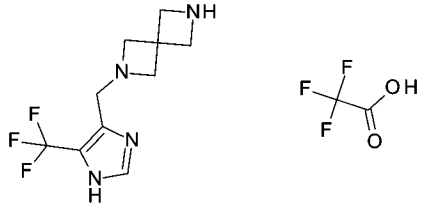
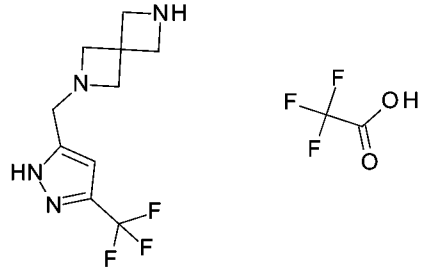
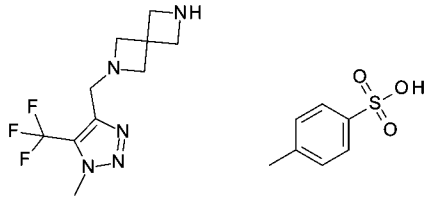
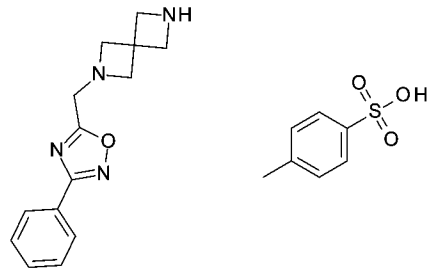
B.426		2-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1414962-92-7)	261.2 [M-TFA+H]$^+$
B.427		2-[[2-乙基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 1443279-59-1)	275.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.429		2-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基甲基)-4-(三氟甲基)噻唑; 二 4-甲基苯磺酸	2-(三級丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；4-(三氟甲基)噻唑-2-甲醛 (CAS: 354587-75-0)	292.0 [M-2TsOH+H]$^+$
B.430		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-4-(三氟甲基)異噻唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-(三氟甲基)異噻唑-5-甲醛 (CAS: 1822992-91-5)	264.0 [M-TFA+H]$^+$

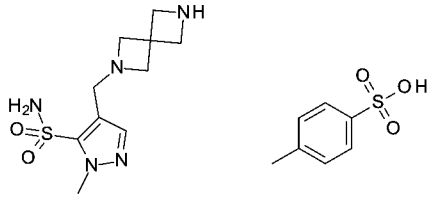
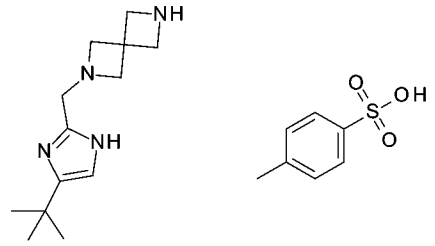
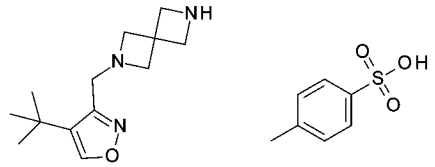
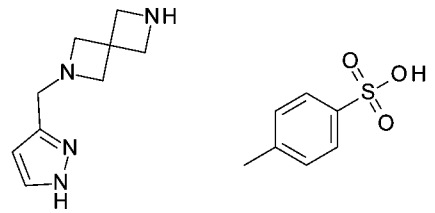
B.431		2-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(三氟甲基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 1556454-55-7)	347.2 [M-TFA+H]$^+$
B.434		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(二氟甲基)噻唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醛 (CAS: 1780912-17-5)	246.2 [M-TFA+H]$^+$
B.436		2-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;草酸；1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 128225-66-1)	261.1 [M-TFA+H]$^+$
B.438		2-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-甲醛 (CAS: 128225-66-1)	262.2 [M-TFA+H]$^+$

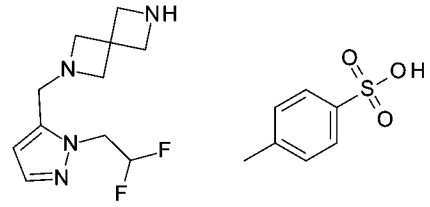
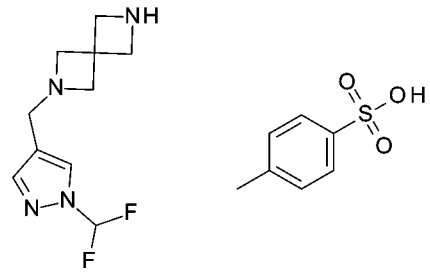
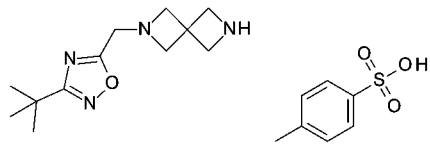
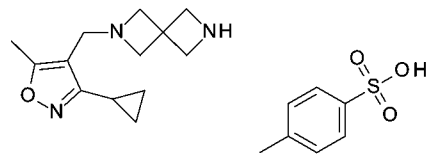
B.440		4-三級丁基-2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-三級丁基噻唑-2-甲醛 (CAS: 211942-98-2)	252.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.445		2-三級丁基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1,3,4-噻二唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯; 草酸；5-三級丁基-1,3,4-噻二唑-2-甲醛 (CAS: 2059955-08-5)	253.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.446		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2-(三氟甲基)噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(三氟甲基)噁唑-5-甲醛 (CAS: 1378579-95-3)	248.2 [M-TFA+H]$^+$
B.447		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2-(三氟甲基)噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(三氟甲基)噁唑-4-甲醛 (CAS: 1240598-47-3)	248.2 [M-TFA+H]$^+$

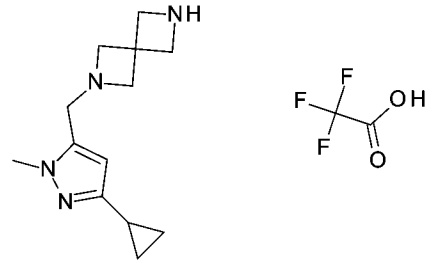
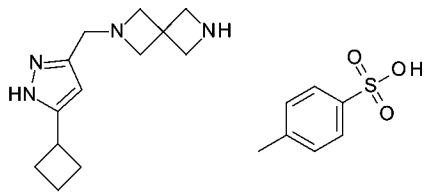
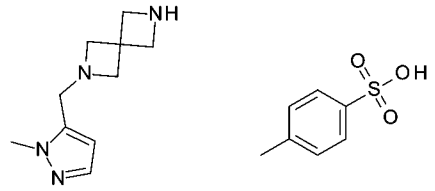
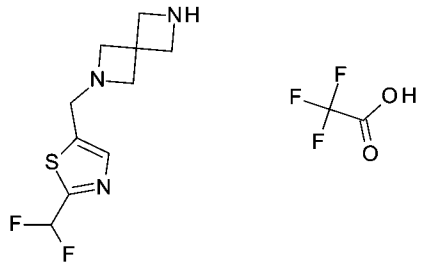
B.448		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-4-(三氟甲基)噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-(三氟甲基)噁唑-2-甲醛 (CAS: 1784378-54-6)	248.1 [M-TFA+H]$^+$
B.449		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(三氟甲基)異噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；3-(三氟甲基)異噁唑-4-甲醛 (CAS: 1537457-44-5)	248.2 [M-TFA+H]$^+$
B.450		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(三氟甲基)噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-(三氟甲基)噁唑-4-甲醛 (CAS: 1781643-66-0)	248.1 [M-TFA+H]$^+$
B.451		2-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1227685-53-1)	261.2 [M-TFA+H]$^+$

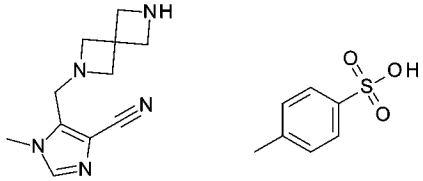
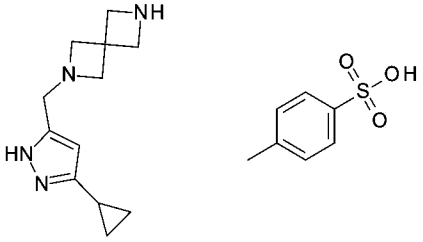
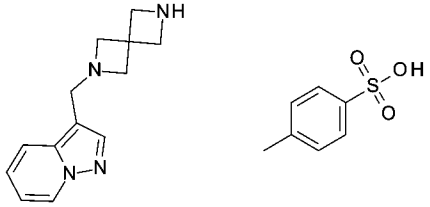
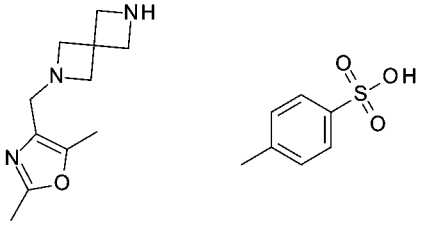
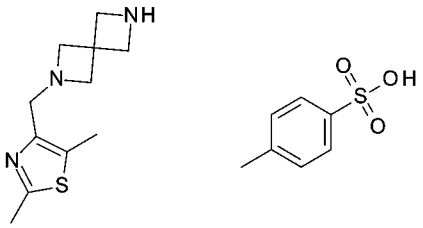
B.452		2-[[2-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(三氟甲基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 2091369-84-3)	247.0 [M-TFA+H]$^+$
B.453		2-[(4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2-氮雜-6-氮陽離子螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-甲醛 (**C.13**)	269.0 [M-TFA+H]$^+$
B.455		2-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (CAS: 102808-02-6)	247.0 [M-TFA+H]$^+$
B.457		2-[[1-(三氟甲基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸；	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(三氟甲基)咪唑-2-甲醛 (CAS: 1554452-65-1)	247.2 [M-TFA+H]$^+$

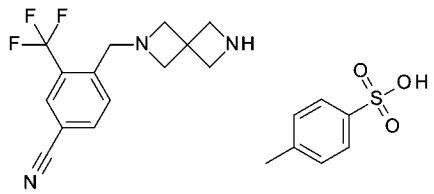
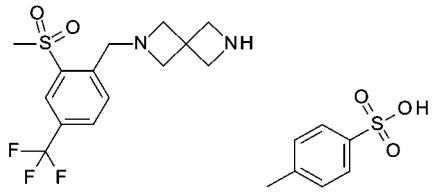
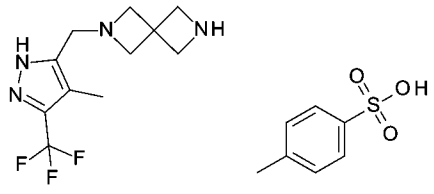
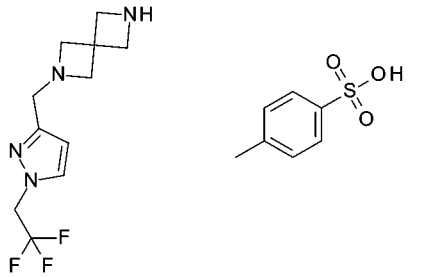
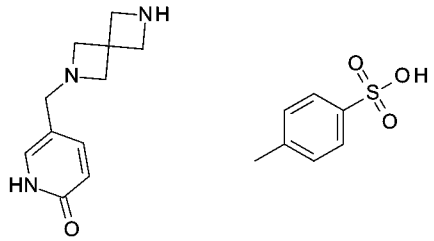
B.458		2-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-甲醛 (CAS: 915369-31-2)	247.2 [M-TFA+H]$^+$
B.460		2-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醛 (CAS: 91234-14-9)	247.0 [M-TFA+H]$^+$
B.461		2-[[1-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-甲醛 (CAS: 1267185-70-5)	262.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.462		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-甲醛 (CAS: 73217-75-1)	257.1 [M-TsOH+H]$^+$

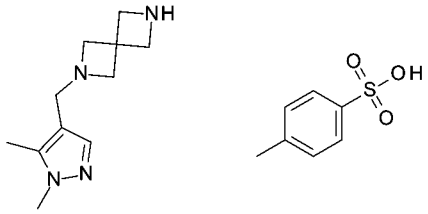
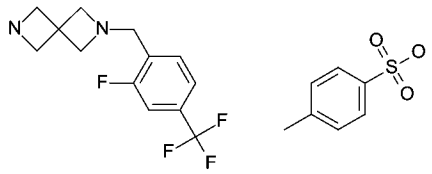
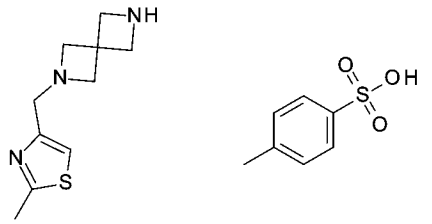
B.465		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2-甲基-吡唑-3-磺醯胺; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；4-甲醯基-2-甲基-吡唑-3-磺醯胺 (CAS: 121905-03-1)	272.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.466		2-[(4-三級丁基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-氮雜-6-氮陽離子螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；4-三級丁基-1H-咪唑-2-甲醛 (CAS: 1339064-78-6)	235.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.468		4-三級丁基-3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)異噁唑; 4-甲基苯磺酸	2-氮雜-6-氮陽離子螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；4-三級丁基異噁唑-3-甲醛 (CAS: 2416243-20-2)	236.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.469		2-(1H-吡唑-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸；	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1H-吡唑-3-甲醛 (CAS: 3920-50-1)	179.2 [M-TsOH+H]$^+$

B.471		2-[[2-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-甲醛 (CAS: 1783782-61-5)	243.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.472		2-[[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1-(二氟甲基)吡唑-4-甲醛 (CAS: 1216244-84-6)	229.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.474		3-三級丁基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；3-三級丁基-1,2,4-噁二唑-5-甲醛 (CAS: 944901-78-4)	237.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.475		3-環丙基-4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-甲基-異噁唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；3-環丙基-5-甲基-異噁唑-4-甲醛 (CAS: 878204-45-6)	234.2 [M-TsOH+H]$^+$

B.476		2-[(5-環丙基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 1245808-37-0)	233.2 [M-TFA +H]$^+$
B.477		2-[(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；5-環丁基-1H-吡唑-3-甲醛 (CAS: 1779480-21-5)	234.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.479		2-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；2-甲基吡唑-3-甲醛 (CAS: 27258-33-9)	193.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.480		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2-(二氟甲基)噻唑; 2,2,2-三氟乙酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2-(二氟甲基)噻唑-5-甲醛 (CAS: 1779840-82-2)	246.2 [M-TFA +H]$^+$

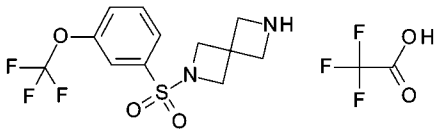
B.481		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1-甲基-咪唑-4-甲腈; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；5-甲醯基-1-甲基-咪唑-4-甲腈 (CAS: 916257-35-7)	218.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.482		2-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽；3-環丙基-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 1284220-47-8)	219.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.484		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醛 (CAS: 73957-66-1)	229.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.489		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2,5-二甲基-噁唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；2,4-二甲基噁唑-5-甲醛 (CAS: 69062-86-8)	208.1 [M-TsOH+H]+
B.490		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2,5-二甲基-噻唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醛 (CAS: 95453-54-6)	224.1 [M-TsOH+H]+

B.515		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(三氟甲基)苄腈; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；4-甲醯基-3-(三氟甲基)苄腈 (CAS: 211796-64-4)	282.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.516		2-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯甲醛 (CAS: 225502-25-0)	335.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.517		2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 (CAS: 1284219-94-8)	259.2 [M-TsOH-H]$^-$
B.518		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-甲醛 (C.22)	275.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.519		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；6-側氧-1H-吡啶-3-甲醛 (CAS: 106984-91-2)	206.0 [M-TsOH+H]$^+$

B.522		2-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽；1,5-二甲基吡唑-4-甲醛 (CAS: 25711-30-2)	207.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.523		2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;草酸；2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛	275.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.524		4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-2-甲基-噻唑; 4-甲基苯磺酸	2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;甲酸；2-甲基噻唑-4-甲醛 (CAS: 20949-84-2)	210.1 [M-TsOH+H]$^+$

【0639】 ***實例 B.55***

【0640】 **2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸**

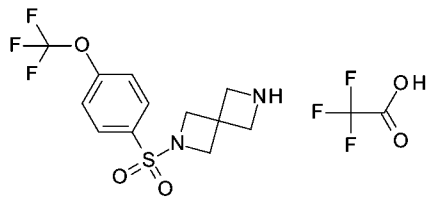
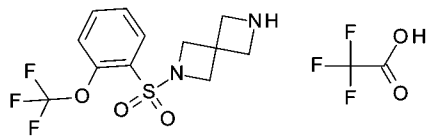


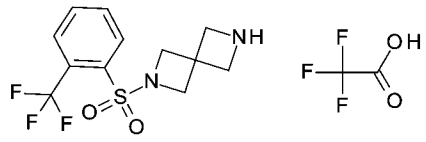
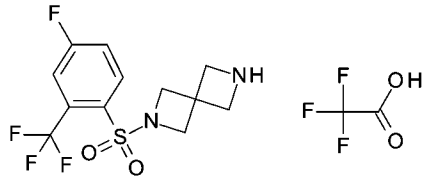
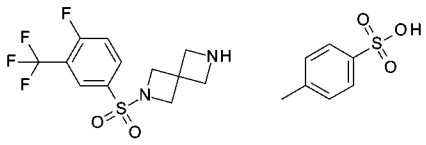
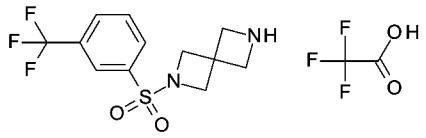
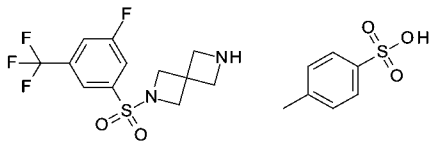
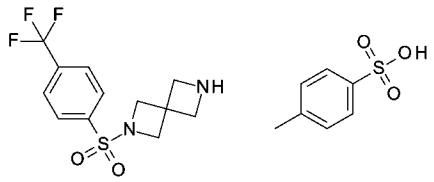
【0641】 向 2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (1350 mg，3.2 mmol) 在二氯甲烷 (13.5 mL) 中的溶液中添加 TFA (3.64 g，2.46 mL，32.0 mmol)，然後將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，得到 1855 mg 粗製標題化合物 (純度約為 70%，主要污染物為過量 TFA)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 323.1 [M-TFA+H]$^+$

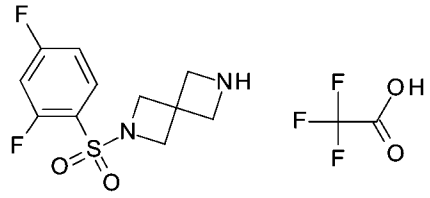
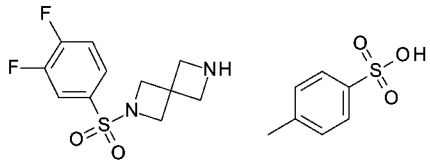
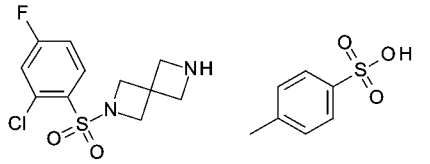
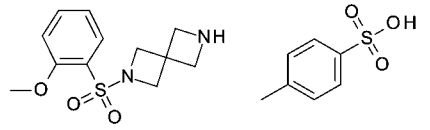
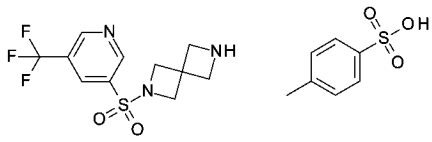
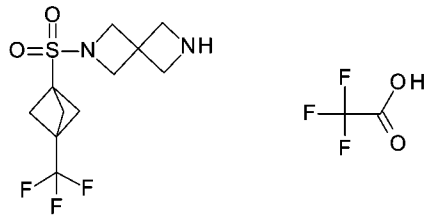
【0642】步驟 a) *2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯*

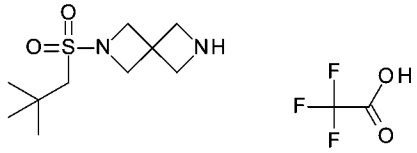
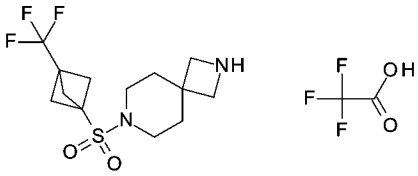
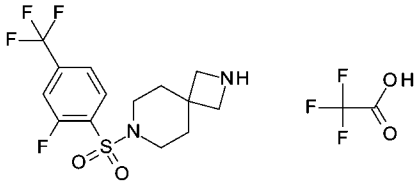
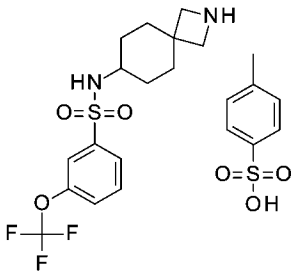
【0643】向冷卻至 0°C 的 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (790 mg, 3.98 mmol) 在二氯甲烷 (18 mL) 中的懸浮液中加入 DIPEA (773 mg, 1.04 mL, 5.98 mmol) 及 3-(三氟甲氧基)苯磺醯氯 (1.04 g, 3.98 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘並室溫攪拌 1 小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 Na_2CO_3 1M 水溶液萃取。收集有機相，且水相用二氯甲烷反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。殘餘物藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到 1350 mg 標題化合物。MS (ESI)：m/z = 367.1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

【0644】與實例 B.55 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關建構單元產生。對於實例 B.167 及 B.168，使用 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯代替 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.56		2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	4-(三氟甲氧基)苯磺醯氯	323.2 $[M\text{-}TFA+H]^+$
B.57		2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	2-(三氟甲氧基)苯磺醯氯	323.2 $[M\text{-}TFA+H]^+$

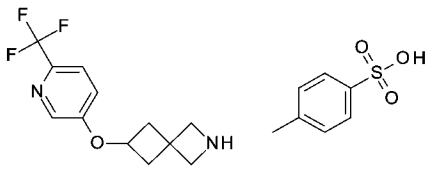
B.58		2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	2-(三氟甲基)苯磺醯氯	307.2 [M-TFA+H]$^+$
B.59		2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	4-氟-2-(三氟甲基)苯磺醯氯	325.1 [M-TFA+H]$^+$
B.60		2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯氯	325.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.61		2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	3-(三氟甲基)苯磺醯氯	307.1 [M-TFA+H]$^+$
B.62		2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-氟-5-(三氟甲基)苯磺醯氯	325.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.63		2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-(三氟甲基)苯磺醯氯	307.0 [M-TsOH+H]$^+$

B.64		2-(2,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 三氟乙酸	2,4-二氟苯磺醯氯	275.1 [M-TFA+H]$^+$
B.65		2-(3,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3,4-二氟苯磺醯氯	275.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.66		2-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-氯-4-氟-苯磺醯氯	291.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.67		2-(2-甲氧基苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-甲氧基苯磺醯氯	269.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.68		2-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯 (CAS：1060802-03-0)	308.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.33		2-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸	3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-磺醯氯 (CAS：2167111-82-0)	297.1 [M-TFA+H]$^+$

B.148		2-(2,2-二甲基丙基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 三氟乙酸	2,2-二甲基丙烷-1-磺醯氯	233.2 [M-TFA+H]$^+$
B.167		7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；三氟乙酸	3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-磺醯氯	325.1 [M-TFA+H]$^+$
B.168		7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；2,2,2-三氟乙酸	2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯氯	353.1 [M-TFA+H]$^+$
B.262		N-(2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；4-甲基苯磺酸	7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1408075-19-3) 及 3-(三氟甲氧基)苯磺醯氯 (CAS RN: 220227-84-9)	409.1 [M–tBu+H]$^+$

【0645】 ***實例 B.83***

【0646】 **6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸**



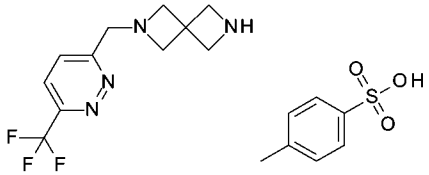
【0647】 向 6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.85 g, 5.16 mmol) 在乙酸乙酯 (12.3 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (1.03 g, 5.42 mmol)。然後將反應混合物回流 (80°C) 16 小時。將反應混合物冷卻並蒸發溶劑，以得到淺棕色固體狀 (2.25 g, 96%) 標題化合物 (2.25 g，96% 產率)。MS (ESI)：m/z = 259.2 $[M – TsOH +H]^+$

【0648】 步驟 a) *6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0649】 向 6-(三氟甲基)吡啶-3-醇 (1.0 g, 6.13 mmol) 在乾燥 DMF (24.5 mL) 中之溶液中添加 NaH (270 mg, 6.74 mmol)。將反應混合物在 RT 攪拌 30 分鐘，然後添加 6-((甲基磺醯基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS：1239320-11-6) (1.79 g，6.13 mmol)。將反應混合物在 80°C 攪拌 16 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋並用 1 M $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。收集有機相，且水相用 EtOAc 反萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發至乾，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (1.95 g，89% 產率)。MS (ESI)：m/z = 303.1 $[M-tBu+H]^+$

【0650】 ***實例 B.101***

【0651】 **2-[[6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；二 4-甲基苯磺酸**



【0652】 將對甲苯磺酸 (1010 mg，5.86 mmol)、6-[[6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg，2.79 mmol) 在

EtOAc (10 mL) 中的混合物在 80°C 攪拌 12 小時。過濾混合物並濃縮濾餅，製得標題化合物 (1450 mg，86% 產率)。MS (ESI)：m/z =259.2 $[M-2TsOH+H]^+$

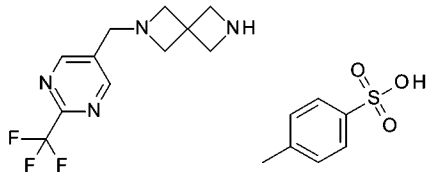
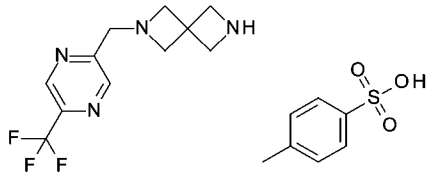
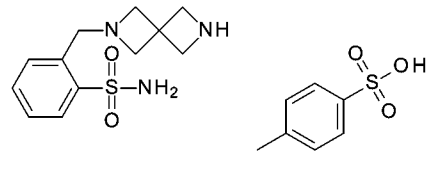
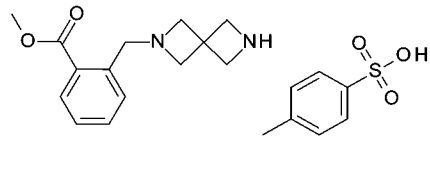
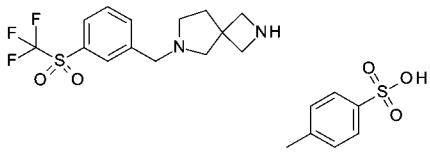
【0653】 步驟 a) *3-(氯甲基)-6-(三氟甲基)嗒咿*

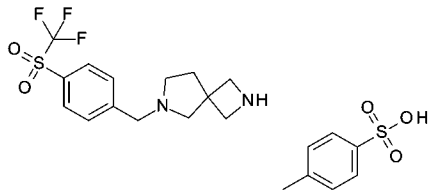
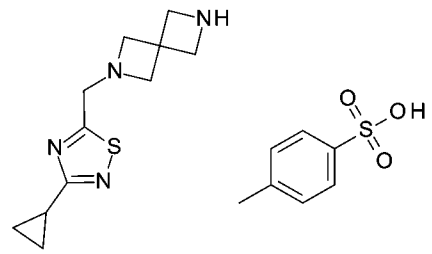
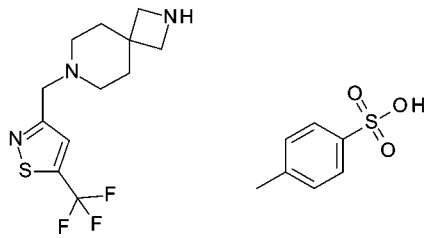
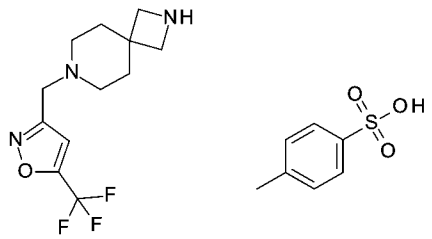
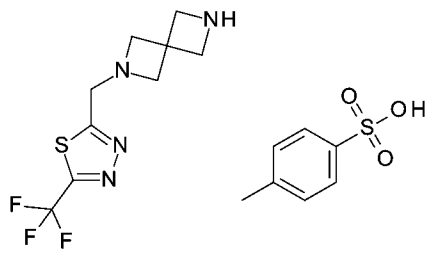
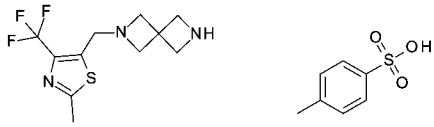
【0654】 向 3-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿 (2.0 g，12.3 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中的混合物中添加三氯異氰脲酸 (958 mg，4.12 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。殘餘物藉由 FC 純化，折疊標題化合物 (1.3 g，54% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z =197.1 $[M+H]^+$

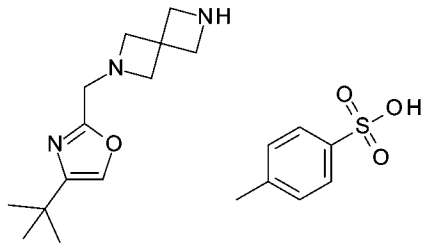
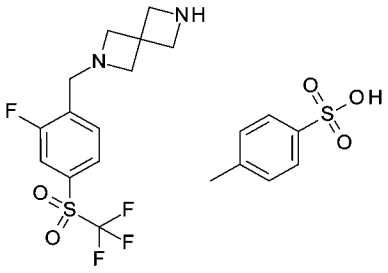
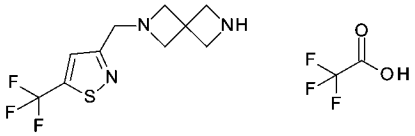
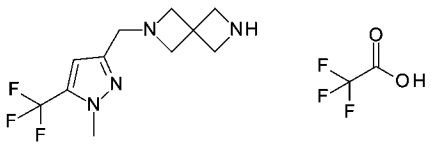
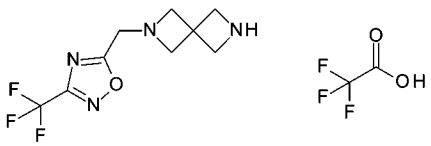
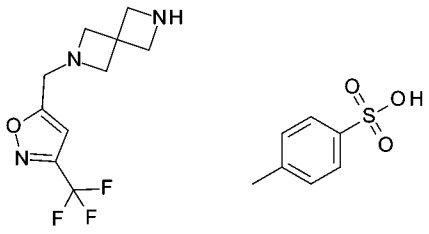
【0655】 步驟 b) *6-[[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

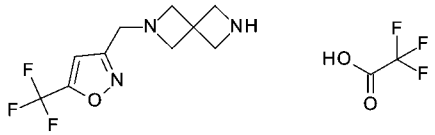
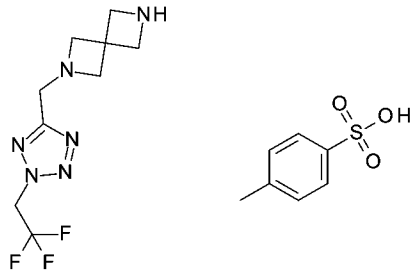
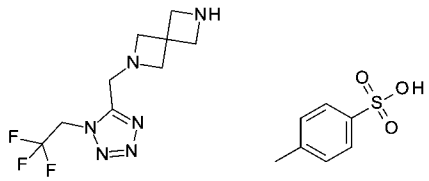
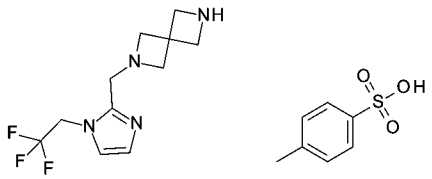
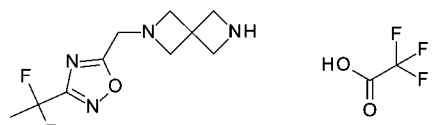
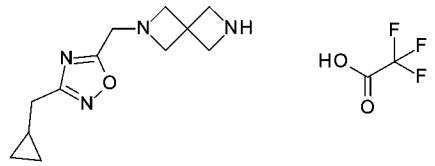
【0656】 在 25°C 向 3-(氯甲基)-6-(三氟甲基)嗒咿 (1.3 g，6.61 mmol)、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；草酸 (3.22 g，6.61 mmol) 在 ACN (10 mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.83 g，13.2 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將混合物在 50°C 攪拌 2 小時。殘餘物藉由二氧化矽管柱 (石油醚：乙酸乙酯 = 10:1 至 0:1) 純化並在減壓下濃縮，製得標題化合物 (1.7 g，71.7% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z =359.3 $[M+H]^+$

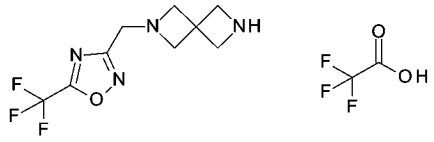
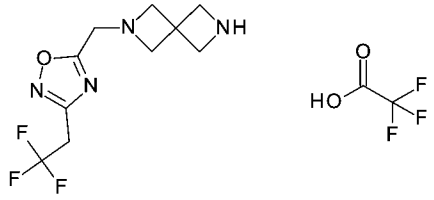
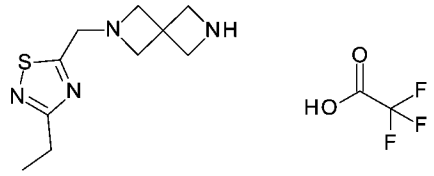
【0657】 與實例 B.101 類似，以下建構單元係使用步驟 b) 中之相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.103		2-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶	259.1 $[M+H]^+$
B.105		2-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)嗒啡 (CAS：1447914-67-1)	259.4 $[M+H]^+$
B.111		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)苯磺醯胺；4-甲基苯磺酸	2-(氯甲基)苯-1-磺醯胺 (CAS：81629-77-8)	266.2 $[M+H]^+$
B.112		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)苯甲酸甲酯；4-甲基苯磺酸	2-(溴甲基)苯甲酸甲酯	247.2 $[M+H]^+$
B.323		6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]庚烷; 4-甲基苯磺酸	1-(溴甲基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯 (CAS：45767-66-6)	335.0 $[M+H]^+$

B.327		6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.4]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺醯基)苯 (CAS：118089-89-7)	335.1 $[M+H]^+$
B.360		3-環丙基-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1,2,4-噻二唑；4-甲基苯磺酸	5-(氯甲基)-3-環丙基-1,2,4-噻二唑 (CAS: 2090447-99-5)	237.0 $[M+H]^+$
B.361		3-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基甲基)-5-(三氟甲基)異噻唑；4-甲基苯磺酸	3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)異噻唑 (CAS: 2253638-60-5)	292.2 $[M+H]^+$
B.387		3-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑；4-甲基苯磺酸	3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑 (CAS: 861135-68-4)	276.2 $[M+H]^+$
B.388		2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑；4-甲基苯磺酸	2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (CAS: 1260672-42-1)	265.0 $[M+H]^+$
B.389		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑；4-甲基苯磺酸	2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-甲醛 (CAS: 1034566-13-6)	278.0 $[M+H]^+$

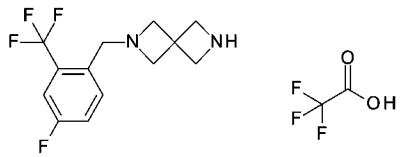
B.394		4-三級丁基-2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噁唑；4-甲基苯磺酸	2-(溴甲基)-4-三級丁基-噁唑 (CAS: 2126162-62-5)	236.0 $[M+H]^+$
B.396		2-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-氟-1-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)苯 (**C.9**)	339.0 $[M+H]^+$
B.422		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(三氟甲基)異噻唑; 2,2,2-三氟乙酸	3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)-1,2-噻唑 (CAS: 2253638-60-5)	264.0 $[M-TFA+H]^+$
B.424		2-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	3-(氯甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS: 1260658-92-1)	261.2 $[M-TFA+H]^+$
B.428		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑; 2,2,2-三氟乙酸	5-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 (CAS: 100442-49-7)	249.0 $[M-TFA+H]^+$
B.433		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(三氟甲基)異噁唑; 4-甲基苯磺酸	5-(溴甲基)-3-(三氟甲基)異噁唑 (CAS: 1364677-98-4)	248.0 $[M+H]^+$

B.435		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑; 2,2,2-三氟乙酸	3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑 (CAS: 861135-68-4)	248.2 [M-TFA+H]$^+$
B.437		2-[[2-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	5-(氯甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)四唑 (CAS: 1803607-11-5)	263.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.439		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	5-(氯甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)四唑 (CAS: 1341047-82-2)	263.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.456		2-[[1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-(氯甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑鹽酸鹽 (CAS: 135206-93-8)	261.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.470		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑; 2,2,2-三氟乙酸	5-(氯甲基)-3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑 (CAS: 1287685-82-8)	245.2 [M-TFA+H]$^+$
B.473		3-(環丙基甲基)-5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑; 2,2,2-三氟乙酸	5-(氯甲基)-3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑 (CAS: 1506463-66-6)	235.2 [M-TFA+H]$^+$

B.525		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑; 2,2,2-三氟乙酸	3-(氯甲基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 (CAS: 890095-69-9)	249.0 [M-TFA+H]$^+$
B.444		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑; 2,2,2-三氟乙酸	5-(氯甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑 (CAS: 1249397-70-3)	263.2 [M-TFA+H]$^+$
B.555		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-乙基-1,2,4-噻二唑; 2,2,2-三氟乙酸	5-(氯甲基)-3-乙基-1,2,4-噻二唑 (CAS: 1312601-20-9)	225.0 [M-TFA+H]$^+$

【0658】 ***實例 B.110***

【0659】 **2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；三氟乙酸**



【0660】 向 6-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (455 mg，1.09 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液中添加 TFA (843 μL，10.9 μL)，並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，得到 685 mg 粗製標題化合物 (純度大約 80%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z =275.2 [M-TFA+H]$^+$

【0661】 步驟 a) *6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

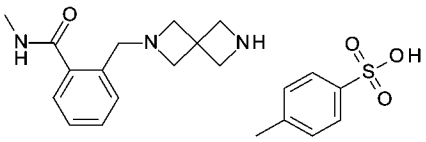
【0662】 向冷卻至 0°C 的 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (400 mg，2.02 mmol) 在 CH_2Cl_2 (9 mL) 中的溶液中添加 DIPEA (652 mg，881 µL，5.04 mmol) 及 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯氯 (503 mg，2.22 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘並在室溫攪拌 18 小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 Na_2CO_3 1M 水溶液萃取，收集有機相並將水相用二氯甲烷反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。粗製材料藉由快速層析純化，使用庚烷與乙酸乙酯 (5% 至 80%) 的混合物溶析，製得標題化合物 (569 mg)。MS (ESI): m/z = 389.3 $[M+H]^+$

【0663】 步驟 b) *6-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0664】 向 6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (565 mg，1.45 mmol) 在乾燥 THF (5 mL) 中的溶液中緩慢添加硼烷四氫呋喃錯合物 1.0 M (3.64 mL，3.64 mmol)，然後將反應混合物回流 20 小時。將反應冷卻至 0°C，然後緩慢添加甲醇以淬滅過量的硼烷，其後將其在 23°C 攪拌 15 分鐘，然後在 55°C 攪拌 18 小時。真空去除揮發物，粗製殘餘物藉由快速層析直接純化，使用二氯甲烷與甲醇 (0% 至 10%) 的混合物溶析，得到 417 mg 標題化合物。MS (ESI): m/z = 375.2 $[M+H]^+$

【0665】 ***實例 B.113***

【0666】 **2-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-N-甲基-苯甲醯胺; 4-甲基苯磺酸**



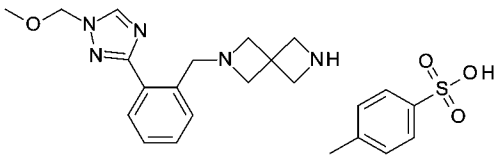
【0667】 將 6-[[2-(甲基胺甲醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (800 mg, 2.32 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (1320 mg, 6.95 mmol) 在 EtOAc (60 mL) 中的溶液加熱回流 2 小時，然後冷卻至室溫並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集沉澱，用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌並在真空下乾燥以提供淺黃色固體狀標題化合物（1069 mg，1.81 mmol，77 % 產率）。MS (ESI): m/z = 246.2 $[M+H]^+$

【0668】 步驟 a) *6-[[2-(甲基胺甲醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0669】 將 6-[(2-甲氧基羰基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（**實例 B.112**）(1000 mg, 2.89 mmol) 與小瓶中之單甲胺溶液 (43.3 mL, 866 mmol)（20% 於 MeOH 中）混合。然後將小瓶密封並在 70°C 加熱 24 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮，以得到淺黃色黏稠油狀標題化合物（970 mg，92% 產率）。產物不經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): m/z = 346.2 $[M+H]^+$

【0670】 ***實例 B.114***

【0671】 **2-[[2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸**



【0672】 將 6-[[2-[1-(甲氧基胺甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1050 mg, 2.63 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (2000 mg, 10.5 mmol) 在 EtOAc (100 mL) 中之溶液加熱回流 3 小時，然後冷卻至 RT 並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集沉澱，用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌並在真空下乾燥，以提供白色固體狀標題化合物 (1530 mg，86% 產率)。MS (ESI): m/z = 300.2 $[M+H]^+$

【0673】 步驟 a) *2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯甲醛*

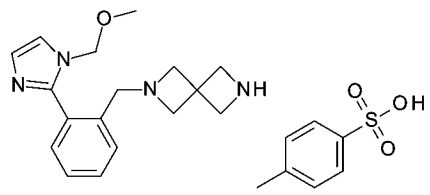
【0674】 向攪拌的 3-溴-1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑 (CAS: 1559064-16-2) (2.5 g, 13.0 mmol)、碳酸銫 (1.06 g, 3.26 mmol)、碳酸鉀 (4.5 g, 32.6 mmol) 及 2-甲醯基苯基硼酸 (CAS: 40138-16-7) (2.54 g, 16.9 mmol) 在 1,4-二噁烷 (80 mL) 及水 (8 mL) 中之懸浮液中，用氬氣沖洗 5 分鐘，添加肆(三苯基膦)鈀(0) (1054 mg, 0.910 mmol)。將混合物在氬氣環境 (密封管) 下在 100°C 攪拌 18 小時。冷卻至 RT 後，將反應混合物過濾，並且沉澱物用二噁烷 (50 mL) 洗滌。將濾液在真空中濃縮並藉由急速層析法純化，以獲得淺黃色固體狀 2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯甲醛 (2.0 g，67% 產率)。MS (ESI): m/z = 218.2 $[M+H]^+$

【0675】 步驟 b) *6-[[2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0676】 將 2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯甲醛 (1000 mg, 4.6 mmol)、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (1080 mg, 4.6 mmol) 及三乙胺 (1.92 mL, 13.8 mmol) 在 DCM (50 mL) 中混合，並在 RT 攪拌 20 分鐘。然後一次性加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.95 g, 9.21 mmol)，並且將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。然後，反應混合物用 DCM (50 mL) 稀釋，並且添加 5%

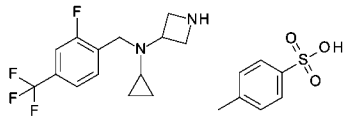
$NaHCO_3$ (80 mL)。分離有機相，並將水層用 DCM (50 mL) 萃取。將有機層合併，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。粗產物藉由急速層析法純化，以獲得黃色油狀標題化合物 (1050 mg，54% 產率)。MS (ESI): m/z = 400.2 $[M+H]^+$

【0677】 與實例 B.114 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.115		2-[[2-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	2-溴-1-(甲氧基甲基)咪唑 (CAS: 1001755-89-0)	299.4 $[M+H]^+$

【0678】 ***實例 B.139***

【0679】 **N-環丙基-N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺; 4-甲基苯磺酸**



【0680】 將 3-[環丙基-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (561 mg, 1.44 mmol) 溶解在乙酸乙酯 (30 mL) 中，並在室溫添加對甲苯磺酸一水合物 (563 mg, 2.96 mmol)。將溶液在回流下攪拌越夜。混合物用 EtOAc (20 mL) 萃取，並用 Na_2CO_3 (20 mL/10% 水溶液) 及鹽水 (20 mL) 洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，並在真空中濃縮，以得到黃色油狀物。粗製物質藉由急速層析法 (0% 庚烷至 100% (TBME: 甲醇 9:1) 至 100% 甲醇純化。收集流份並乾

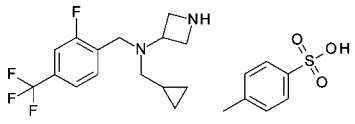
燥，以得到淺黃色油狀標題化合物 (164 mg, 34.7%)。MS (ESI): m/z = 289.2 $[M+H]^+$

【0681】 步驟 a) *3-[環丙基-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0682】 將 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (388 mg, 2.02 mmol) 及 3-(環丙基胺基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS: 1342433-96-8) (500 mg, 2.36 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 及乙酸 (297 mg, 283 µL, 4.94 mmol) 中之溶液在室溫攪拌 10 分鐘，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.21 g, 5.73 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。再添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (424 mg, 2.0 mmol)，並將反應攪拌越夜。將乳白色混合物溶解在 DCM (20 mL) 中，倒入 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (20 mL) 中，並攪拌 2.5 小時。混合物用二氯甲烷 (30 mL) 萃取，合併之有機物用水 (30 mL) 及飽和水性 NaCl (30 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以獲得無色油狀物。殘餘物藉由管柱層析純化。收集流份並乾燥，以得到無色油狀標題化合物 (561 mg, 60%)。MS (ESI)：m/z = 333.2 $[M-tBu+H]^+$

【0683】 ***實例 B.140***

【0684】 **N-(環丙基甲基)-N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-胺; 4-甲基苯磺酸**



【0685】 將 3-[環丙基甲基-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (343 mg, 0.852 mmol) 溶解在乙酸乙酯 (8 mL) 中，並在室溫添加對甲苯磺酸一水合物 (357 mg, 1.88 mmol)，並將混合物在回流下攪拌越夜。冷卻的

反應混合物用乙酸乙酯 (2 x 15 ml) 萃取並用 Na_2CO_3 (15 mL/10% 水溶液) 洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥並在真空中濃縮，以獲得黃色油狀標題化合物 (214 mg, 59%)。MS (ESI): m/z = 303.2 $[M+H]^+$

【0686】 步驟 a) *3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

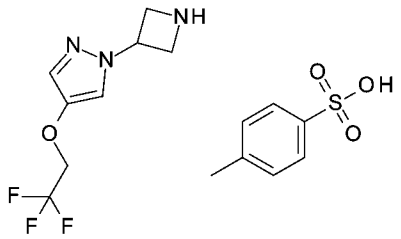
【0687】 向 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (2.8 g, 14.6 mmol) 及 3-胺基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.76 g, 16.0 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.4 g, 16.0 mmol) 及乙酸 (1.75 g, 1.67 mL, 29.2 mmol)。將白色懸浮液在 RT 攪拌越夜。將反應混合物倒入 DCM (100 mL) 中並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) 及水 (100 mL) 以及鹽水 (100 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮為無色油狀物。粗製物質藉由急速層析法純化，以得到淺黃色油狀標題化合物 (2710 mg, 54%)。MS (ESI)：m/z = 293.2 $[M-Boc+H]^+$

【0688】 步驟 b) *3-[環丙基甲基-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0689】 將 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (750 mg, 2.15 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中。在 RT 添加碳酸銫 (1.75 g, 5.38 mmol) 並將混合物攪拌 1 小時。然後緩慢添加溴甲基環丙烷 (436 mg, 314 µL, 3.23 mmol)，並將白色懸浮液在 40°C 攪拌 3 小時。白色懸浮液用 EtOAc 萃取兩次。有機層用水 (2 x 50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮至乾。粗製物質藉由急速層析法 (用庚烷：TBME 95% 至 60% 溶析) 純化，以得到淺黃色油狀標題化合物 (343 mg, 39.6%)。MS (ESI): m/z = 403.2 $[M+H]^+$

【0690】 ***實例 B.145***

【0691】 **1-(四氫吖唉-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑;4-甲基苯磺酸**



【0692】 向 3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (880 mg，2.74 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸 (566 mg，3.29 mmol)，將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物冷卻至 20°C 並再攪拌 2 小時，過濾並用 EtOAc (20 mL) 洗滌濾餅。收集濾餅並濃縮，以得到灰白色固體狀標題化合物 (855 mg，79% 產率)。MS (ESI)：m/z = 222.1 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【0693】 步驟 a) *3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0694】 向 4-吡唑硼酸頻哪醇酯 (CAS: 269410-08-4) (3.0 g, 15.5 mmol) 及 1-BOC-3-碘四氫吖唉 (CAS: 254454-54-1) (4.38 g, 15.5 mmol) 在 DMF (75 mL) 中之溶液中添加碳酸銫 (10.1 g, 30.9 mmol)，將混合物在 90°C 在 N_2 下攪拌 16 小時。混合物以水 (300 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL 三次) 萃取，以鹽水 (100 mL) 洗滌並以 Na_2SO_4 乾燥。將合併之有機相濃縮並藉由反相急速層析 (0.05% v/v FA 條件) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (1.9 g，35% 產率)。MS (ESI)：m/z = 294.4 $[M\text{-}C_4H_8+H]^+$

【0695】 步驟 b) *3-(4-羥基吡唑-1-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0696】 向 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1900 mg, 5.44 mmol) 在 THF (40 mL) 中之冷 (0°C，冰

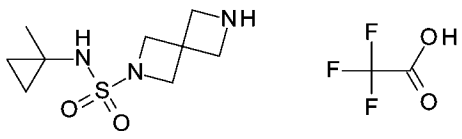
浴) 溶液中緩慢添加氫氧化鈉 (435 mg, 10.9 mmol) 在水 (4 mL) 中之溶液，然後添加過氧化氫 (1234 mg, 10.9 mmol)。將反應混合物在 0°C 至 20°C 攪拌 3 小時。LCMS 表明反應完成。用 1 N HCl 小心地將混合物中和至 pH=5 並用 EtOAc (50 mL) 稀釋。水層用 EtOAc (50 mL，三次) 萃取。合併之有機層用 Na_2SO_3 溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，以得到淺黃色油狀粗製標題化合物 (1.3 g，99.9% 產率)。MS (ESI)：m/z = 184.5 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0697】 步驟 c) *3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0698】 在 0°C 向 3-(4-羥基吡唑-1-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.3 g, 5.43 mmol) 在 DMF (30 mL) 中之溶液中添加 NaH (0.26 g, 6.52 mmol)，攪拌 30 分鐘。然後在 0°C 逐滴添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (CAS: 6226-25-1) (1.28 mL, 8.15 mmol)，將混合物在 20°C 攪拌 2 小時。混合物用水 (300 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL 三次) 萃取。合併之有機層以鹽水 (100 mL) 洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由反相急速層析法 (0.05% v/v FA 條件) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (982 mg，52% 產率)。MS (ESI)：m/z = 266.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0699】 ***實例 B.149***

【0700】 **N-(1-甲基環丙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；2,2,2-三氟乙酸**



【0701】 向 2-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (448 mg, 1.35 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液中加入 TFA (1.54 g,

1.04 mL, 13.52 mmol, 10 eq)，並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，得到粗製標題化合物 (736 mg)，純度約為 63%，主要污染物為過量 TFA，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 232.2 $[M\text{-}TFA+H]^+$

【0702】 步驟 a) *2-(2-甲基咪唑-1-基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯*

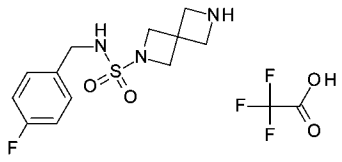
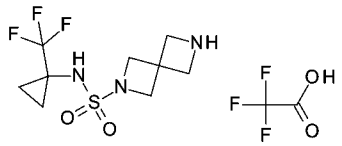
【0703】 在惰性氣氛下，向冷卻至 0°C 的 2-甲基-1-(2-甲基咪唑-1-基)磺醯基-咪唑 (1.5 g, 6.63 mmol) 在二氯甲烷 (27 mL) 中的溶液中緩慢加入三氟甲磺酸甲酯 (1.09 g, 730 µL, 6.63 mmol)。完成試劑添加後，開始形成白色沉澱，將反應混合物在 0°C 攪拌並緩慢升溫至室溫越夜。真空去除揮發物，得到 2.60 g 粗製中間體，為白色固體，其不經進一步純化即使用。將粗製固體溶解在超乾乙腈 (27 mL) 中，之後添加 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.31 g，6.63 mmol)，其後將反應混合物在 80°C 攪拌 64 小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，倒入分液漏斗中並用Na_2CO_3 1 M 水溶液萃取。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。將粗製材料進行 SFC 純化，得到 1372 mg 標題化合物。MS (ESI)：m/z = 343.2 $[M\text{-}TFA+H]^+$

【0704】 步驟b) *2-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯*

【0705】 向冷卻至 0°C 的 2-(2-甲基咪唑-1-基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (778 mg，2.27 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加三氟甲磺酸甲酯 (392 mg，263 µL，2.39 mmol)，並將反應混合物在 0°C 攪拌 3 小時。真空去除揮發物，將粗製白色固體重新溶解在超乾乙腈 (10 mL) 中，然後添加 (1-甲基環丙基)胺 (242 mg，3.41 mmol)，其後將反應混合物在 70°C 攪

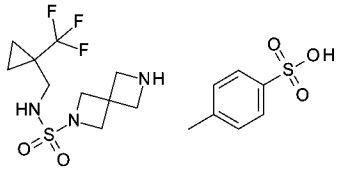
拌 18 小時。真空去除揮發物。將粗製殘餘物溶解在乙酸乙酯中，轉移至分液漏斗中，並且用飽和 Na_2CO_3 水溶液萃取。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。藉由 FC (SiO_2；DCM/MeOH) 純化製得標題化合物 (448 mg)。MS (ESI): m/z = 330.3 $[M+H]^+$

【0706】 與實例 B.149 類似，以下建構單元係使用步驟 b) 中之相關商用建構單元產生。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.150		N-[(4-氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；三氟乙酸	(4-氟苄基)胺	286.1 $[M-TFA+H]^+$
B.151		N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；三氟乙酸	[1-(三氟甲基)環丙基]胺	286.1 $[M-TFA+H]^+$

【0707】 ***實例 B.152***

【0708】 **N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；4-甲基苯磺酸**



【0709】 將 2-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (450 mg，1.13 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (429 mg，2.25

mmol) 在 EtOAc (15 mL) 中的溶液加熱回流 2 小時，然後冷卻至室溫並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集沉澱，用 EtOAc (5 mL) 洗滌並真空乾燥以提供標題化合物 (298 mg，53% 產率)。MS (ESI)：m/z = 300.2 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【0710】 步驟 a) *2-氯磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯*

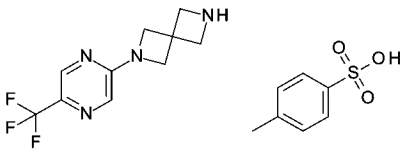
【0711】 在 0°C，在攪拌下向硫醯氯 (0.63 g，4.69 mmol) 在 DCM (15 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1.19 mL，8.52 mmol) 及 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (1.0 g，4.26 mmol) (作為 15 mL DCM 中的溶液)，速度應保持溫度低於 20°C。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時，然後蒸發至乾。粗製胺磺醯氯 (30% 純度) 不經進一步純化即直接用於下一步。

【0712】 步驟 b) *2-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯*

【0713】 在攪拌下向 2-氯磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (310 mg，1.04 mmol) 及 [1-(三氟甲基)環丙基]甲胺；鹽酸鹽 (238 mg，1.36 mmol) 在 ACN (10 mL) 中的混合物中添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.55 mL，3.13 mmol)。然後將管密封並在 40°C 攪拌 18 小時。然後將反應混合物濃縮至乾並將殘餘物吸收在 DCM (20 mL) 中，並且將有機物用水 (2 × 5 mL) 及飽和鹽水溶液 (5 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 並真空濃縮至乾。（290 mg，0.730 mmol，66% 產率）不經進一步純化即直接用於下一步。MS (ESI)：m/z = 398.2 $[M-H]^-$

【0714】 ***實例 B.153***

【0715】 **2-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸**

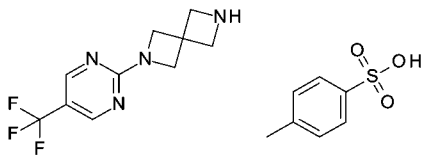


【0716】 在燒瓶中加入 6-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (312 mg, 0.906 mmol)、對甲苯磺酸一水合物 (361.96 mg, 1.9 mmol) 在乙酸乙酯 (7.64 mL) 中的溶液，將混合物在回流下攪拌過夜。將粗殘餘物用 EtOAc 及二乙醚洗滌，以得到灰白色固體狀標題化合物，假定純度為 95%，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 245.1 $[M-TsOH+H]^+$

【0717】 步驟 a) *6-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

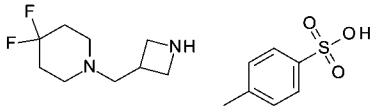
【0718】 在燒瓶中加入 2-溴-5-(三氟甲基)吡啡 (280 mg, 1.23 mmol)、2-Boc-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷 (269 mg, 1.36 mmol) 及碳酸銫 (804 mg, 2.47 mmol) 在 1,4-二噁烷 (6. mL) 中的溶液。將懸浮液用 N_2 鼓泡 5 分鐘，並且加入氯(2-二環已基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (47.9 mg, 0.062 mmol)。將混合物於 110°C 攪拌 2 小時。將混合物在 EtOAc 中稀釋，並透過矽藻土過濾，將濾液濃縮。藉由 FC（SiO_2；庚烷/EtOAc）純化得到黃色固體狀標題化合物，其直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 345.1 $[M+H]^+$

【0719】 與實例 B.153 類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.372		2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶	245.1 [M-TsOH+H]$^+$

【0720】 ***實例 B.154***

【0721】 **1-(四氫吖唉-3-基甲基)-4,4-二氟-哌啶; 4-甲基苯磺酸**



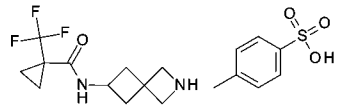
【0722】 向 3-[(4,4-二氟哌啶基)甲基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (780 mg, 2.55 mmol) 在乙酸異丙酯 (12 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (971 mg, 5.1 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時，以得到白色懸浮液。反應混合物透過垂熔玻璃過濾，用 Et_2O 洗滌兩次，在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (1.32 g, 92%)。MS (ESI)：m/z = 191.2 [M-TsOH+H]$^+$

【0723】 步驟 a) *3-[(4,4-二氟哌啶基)甲基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0724】 向 3-甲醯基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (0.630 g, 3.4 mmol)、4,4-二氟哌啶; 鹽酸鹽 (536 mg, 3.4 mmol) 及 Et_3N (344 mg, 474 µL, 3.4 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (865 mg, 4.08 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 3 小時。將反應混合物倒入 EtOAc/THF 2:1 中，並用飽和 $NaHCO_3$/NaCl 水溶液洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到白色固體狀標題化合物 (784 mg，75% 產率)。MS (ESI)：m/z = 235.2 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0725】 ***實例 B.157***

【0726】 **N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺；4-甲基苯磺酸**



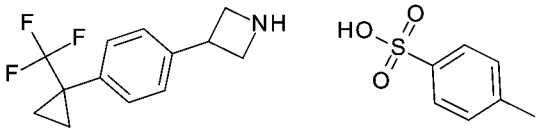
【0727】 將 6-[[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (729 mg，1.73 mmol，67% 產率) 及對甲苯磺酸一水合物 (0.98 g，5.17 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中的溶液加熱回流 2 小時，然後冷卻至室溫並再攪拌 16 小時。藉由過濾收集沉澱，用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌並真空乾燥，以提供 N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺；4-甲基苯磺酸 (729 mg，67% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 249.1 [M-TsOH+H]+

【0728】 步驟 a) *6-[[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【0729】 在 RT 向攪拌的 1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸 (0.5 g, 3.22 mmol)、6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;鹽酸鹽 (0.8 g, 3.22 mmol) 及 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子六氟磷酸鹽 (1.47 g, 3.86 mmol) (HATU) 在 DMF (8 mL) 中之溶液中一次性添加 N,N-二異丙基乙胺 (2.24 mL, 12.9 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌越夜 (18 小時)。然後倒在水 (50 mL) 上，並將所得沉澱物過濾，用水洗滌並乾燥，以得到黃色固體狀標題化合物 (0.900 g，2.58 mmol，76% 產率)。MS (ESI): m/z = 347.2 $[M+H]^+$

【0730】 ***實例 B.161***

【0731】 **3-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)四氫吖唉 4-甲基苯磺酸鹽**

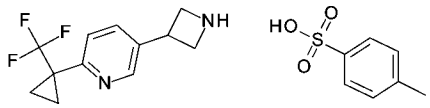
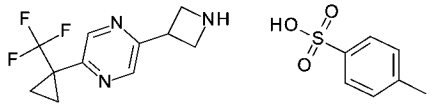
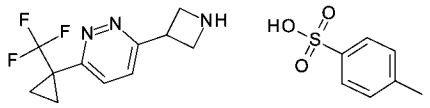
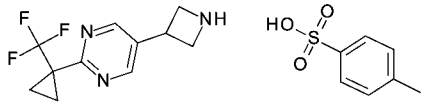
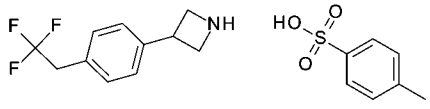


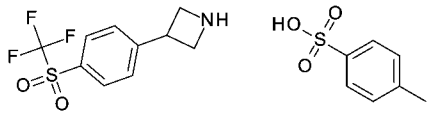
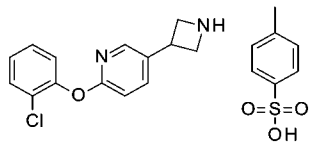
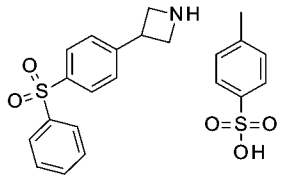
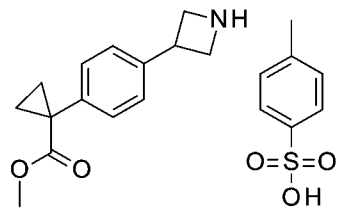
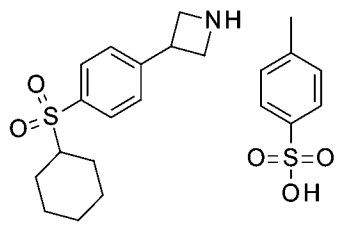
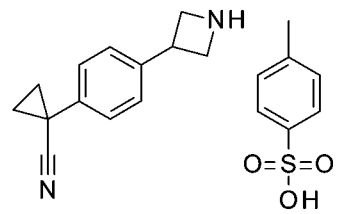
【0732】 向 3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (7.00 g，20.5 mmol) 在乙酸乙酯 (70 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸 (4.24 g，24.6 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時，冷卻至室溫，過濾並收集濾餅，以得到白色固體狀 4-甲基苯磺酸; 3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉 (7600 mg，89.6% 產率)。MS (ESI)：m/z = 242.4 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

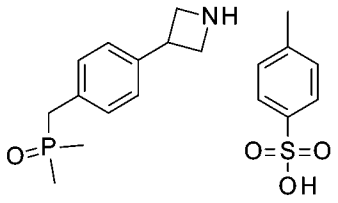
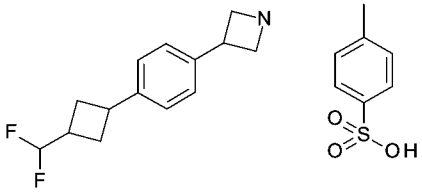
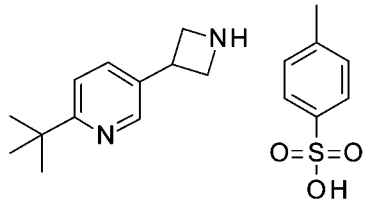
【0733】 步驟 a) *3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0734】 向配備攪拌棒的 500 mL 小瓶中添加在 DME (225 mL) 中的 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS：3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯) (8017 mg, 34.0 mmol)、1-溴-4-(1-三氟甲基-環丙基)-苯 (CAS: 1-溴-4-(1-三氟甲基-環丙基)-苯) (9000 mg, 34.0 mmol)、$Ir[dF(CF3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (381 mg, 0.340 mmol)、$NiCl_2glyme$ (37.3 mg, 0.170 mmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (54.7 mg, 0.200 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (8443 mg, 34.0 mmol) 及 Na_2CO_3 (7197 mg, 67.9 mmol)。將小瓶密封並置於氮氣下。攪拌反應並用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 外) 照射，用冷卻風扇將反應溫度保持在 25°C，持續 20 小時。LCMS 顯示反應完成，過濾反應並濃縮濾液，殘餘物藉由反相急速層析法 (FA) 純化並濃縮，以得到淺黃色固體狀 3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (7700 mg，66.4% 產率)。MS：MS (ESI)：m/z =286.0 $[M\text{-}C_4H_8+H]^+$

【0735】與實例 B.161 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生。

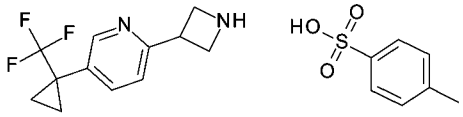
實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.162		5-(四氫吖唉-3-基)-2-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶; 4-甲基苯磺酸	C.2 (5-溴-2-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶)	243.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.163		2-(四氫吖唉-3-基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡哃; 4-甲基苯磺酸	C.3 (2-氯-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡哃)	244.5 [M-TsOH+H]$^+$
B.164		3-(四氫吖唉-3-基)-6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒哃; 4-甲基苯磺酸	C.4 (3-溴-6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒哃)	244.4 [M-TsOH+H]$^+$
B.165		5-(四氫吖唉-3-基)-2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶;4-甲基苯磺酸	C.5 (5-溴-2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶)	244.5 [M-TsOH+H]$^+$
B.170		3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)苯 (CAS: 155820-88-5)	216.2 [M-TsOH+H]$^+$

B.173		3-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-[(三氟甲基)磺醯基]苯	266.1 [M-TsOH+H]+
B.279		5-(四氫吖唉-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶; 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(2-氯苯氧基)吡啶 (CAS RN: 1240670-82-9)	261.1 [M+H]+
B.282		3-[4-(苯磺醯基)苯基]四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(苯基磺醯基)苯 (CAS RN: 23038-36-0)	274.2 [M+H]+
B.283		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]環丙烷甲酸甲酯; 4-甲基苯磺酸	1-(4-溴苯基)環丙烷甲酸甲酯 (CAS RN: 638220-35-6	232.5 [M–Tos+H]+
B.284		3-(4-環己基磺醯基苯基)四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-(環己烷磺醯基)苯 (CAS RN: 861113-45-3)	280.2 [M+H]+
B.286		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]環丙烷甲腈; 4-甲基苯磺酸	1-(4-溴苯基)環丙烷甲腈 (CAS RN: 124276-67-1)	199.5 [M–Tos+H]+

B.290		3-[4-(二甲基磷醯基甲基)苯基]四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸	1-溴-4-[(二甲基磷醯基)甲基]苯 (CAS RN: 119199-90-5)	224.3 $[M+H]^+$
B.203		3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN 1203681-52-0) 及 1-溴-3-(二氟甲基)環丁烷 (CAS RN: 2241140-79-2)	238.2 $[M+H]^+$
B.296		5-(四氫吖唉-3-基)-2-三級丁基-吡啶; 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-三級丁基-吡啶 (CAS RN: 39919-58-9)	191.2 $[M+H]^+$

【0736】 ***實例 B.166***

【0737】 **2-(四氫吖唉-3-基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶; 4-甲基苯磺酸**



【0738】 向 3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (910 mg, 2.66 mmol) 在 EtOAc (5 mL) 中之混合物中添加對甲苯磺酸 (1053 mg, 6.11 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，並將濾液在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1378 mg，87% 產率)。MS (ESI)：m/z = 243.1 $[M-2TsOH+H]^+$

【0739】 步驟 a) *3-(5-溴-2-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0740】 向鋅粉 (346 mg, 5.3 mmol) 在 THF (8 mL) 中之懸浮液中添加 1,2-二溴乙烷 (66.4 mg, 30.4 µL, 0.353 mmol) 及 TMSCl (44.9 µL, 0.353 mmol)，並將懸浮液在 60°C 攪拌 15 分鐘。添加 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (614 µL, 3.53 mmol) 在 DMA (8 mL) 中之溶液。將反應混合物在 60°C 再攪拌 15 分鐘，然後冷卻至 23°C。添加 5-溴-2-碘吡啶 (1.05 g, 3.71 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (144 mg, 0.177 mmol) 及碘化亞銅 (34.32 mg, 0.177 mmol)，並在 80°C 繼續攪拌 2 小時。反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋並將混合物過濾。分離各濾液層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用水洗滌兩次，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺棕色油狀標題化合物 (0.713 g; 61.2%)。MS (ESI)：m/z = 257.0 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0741】 步驟 b) *3-[5-[1-(三氟甲基)乙烯基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

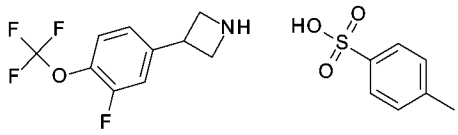
【0742】 向 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯 (1418 mg, 6.39 mmol) 及 3-(5-溴-2-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2000 mg, 6.39 mmol)、碳酸鉀 (1765 mg, 12.8 mmol) 在 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (3 mL) 中之溶液中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (521 mg, 0.640 mmol)，並將混合物在 100°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1400 mg，63 % 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 273.1 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0743】 步驟 c) *3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0744】 向 3-[5-[1-(三氟甲基)乙烯基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2160 mg, 7.93 mmol) 在 THF (20 mL) 中之溶液中添加二苯基(甲基)锍四氟硼酸鹽 (2972 mg, 10.3 mmol)。將懸浮液冷卻至 0°C 並逐滴添加 NaHMDS 在 THF 中之溶液 (1 M 溶液) (12.7 mL, 12.7 mmol)。將反應混合物升溫至 20°C 並攪拌 12 小時。該混合物為黃色懸浮液。藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到黃色油狀標題化合物 (910 mg，2.66 mmol，31% 產率)。MS (ESI)：m/z = 287.0 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0745】 ***實例 B.169***

【0746】 **3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸; 4-甲基苯磺酸**



【0747】 將 3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g, 2.98 mmol) 及 4-甲基苯磺酸水合物 (596 mg, 3.13 mmol) 在乙酸乙酯 (10.2 mL) 中之溶液在回流下攪拌 3 小時。將快速形成的懸浮液在 0°C 攪拌 1 小時，然後過濾。濾餅用少量乙酸乙酯洗滌，以得到無色固體狀標題化合物。MS (ESI): m/z = 236.2 [M+H]$^+$

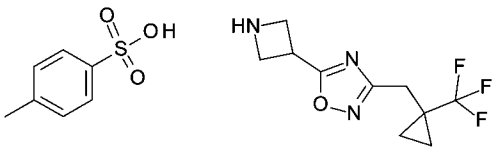
【0748】 步驟 a) *3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0749】 在室溫向攪拌的 (3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (2.06 g, 9.18 mmol) 在 2-丙醇 (16.2 mL) 中之懸浮液中添加 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯

(1.3 g, 798 µL, 4.59 mmol)。在氬氣下向混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己-1-醇 (31.7 mg, 276 µmol)、碘化鎳(II) (86.1 mg, 276 µmol) 及在 THF 中的 2 M 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 (4.59 mL, 9.18 mmol)。將混合物在微波爐中在 80°C 加熱 1 小時。將反應混合物倒在水及乙酸乙酯上並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物。MS (ESI)：m/z = 280.2 [M-C_4H_8+H]$^+$

【0750】 ***實例 B.171***

【0751】 **5-(四氫吖唉-3-基)-3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑；4-甲基苯磺酸**



【0752】 向 3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (320 mg，0.920 mmol) 在乙酸乙酯 (4mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸 (190 mg，1.11 mmol)，將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物冷卻至 20°C，並在減壓下蒸發以製得殘餘物。然後向殘餘物中添加 1 mL 乙酸乙酯，並觀察到白色固體。然後將混合物過濾並用 EA (5 mL) 洗滌，以得到濾餅灰白色固體狀 5-(四氫吖唉-3-基)-3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸 (335 mg，86.7% 產率)。MS (ESI)：m/z = 248.2 [M-TsOH+H]$^+$

【0753】 步驟 a) *N'-羥基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙脒*

【0754】 向羥胺鹽酸鹽 (839 mg，12.1 mmol) 及 2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙腈 (CAS：1454690-79-9) (900 mg，6.04 mmol) 在甲醇 (7 mL) 中的溶液中添加水

(7 mL) 及碳酸鈉 (1280 mg，12.1 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 12 小時。將混合物過濾，並將濾液在真空下濃縮以去除乙醇，然後殘餘溶液用 EtOAc (50 mL 兩次) 萃取，合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮以得到淺黃色固體狀 N'-羥基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙脒 (700 mg，63.67% 產率)，其不經進一步純化即直接使用。MS (ESI): m/z = 183.1 $[M+H]^+$

【0755】 步驟 b) *四氫吖唉-1,3-二甲酸 O3-[(Z)-[1-胺基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]亞乙基]胺基] O1-三級丁酯*

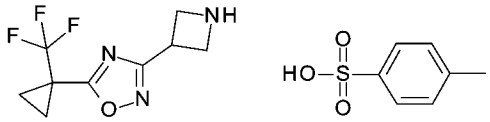
【0756】 將 DIPEA (1441 mg, 11.2 mmol)、HATU (1696 mg, 4.46 mmol) 及 1-Boc-四氫吖唉-3-甲酸 (CAS: 142253-55-2) (928 mg，4.61 mmol) 在 DCM (16 mL) 中之溶液攪拌 5 分鐘，然後添加 N'-羥基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙脒 (700 mg, 3.84 mmol)，並在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物倒入 H_2O (50 mL) 中，用 EtOAc (50 mL x 3) 萃取，並且用反相管柱純化並凍乾，以得到淺棕色固體狀四氫吖唉-1,3-二甲酸 O3-[(Z)-[1-胺基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]亞乙基]胺基] O1-三級丁酯 (1100mg，78% 產率)。MS (ESI)：m/z = 310.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0757】 步驟 c) *3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0758】 將四氫吖唉-1,3-二甲酸 O3-[(Z)-[1-胺基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]亞乙基]胺基] O1-三級丁酯 (360 mg, 0.990 mmol) 在 DMF (18 mL) 中之溶液在 130°C 攪拌 12 小時。將反應混合物用反相管柱 (0.225% v/vFA) 純化並凍乾，以得到黃色油狀 3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (320 mg，93.5% 產率)。MS (ESI)：m/z = 292.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0759】 ***實例 B.172***

【0760】 **3-(四氫吖唉-3-基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑；4-甲基苯磺酸鹽**



【0761】 向 3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1200 mg, 3.6 mmol) 在乙酸乙酯 (20 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸 (744 mg, 4.32 mmol)，將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮，以得到棕色蠟狀固體狀標題化合物 (1315 mg，89.7% 產率)。MS (ESI)：m/z = 234.4 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

【0762】 步驟 a) *3-(N-羥基甲脒基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0763】 向羥胺鹽酸鹽 (1.53 g，22.0 mmol) 及 1-Boc-3-氰基四氫吖唉 (2.0 g，11.0 mmol) 在甲醇 (20 mL) 及水 (20 mL) 中的溶液中添加碳酸鈉 (2.33 g，22.0 mmol)，並將混合物在 50°C 攪拌 12 小時。過濾混合物，真空濃縮濾液以去除乙醇，然後將殘餘混合物用 EtOAc (50 mL x 2) 萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (1.8 g，76.2% 產率)。MS (ESI)：m/z = 160.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0764】 步驟 b) *3-[(Z)-N'-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]氧甲脒基]四氫吖唉-1-甲酸酯*

【0765】 向 1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸 (1432 mg, 9.29 mmol)、DIPEA (3603 mg, 27.9 mmol) 及 HATU (4240 mg, 11.2 mmol) 在 DCM (40 mL) 中之溶液中添加 3-(N-羥基甲脒基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2000 mg, 9.29 mmol)，然後將反應混合物在 20°C 攪拌 16 小時。將混合物蒸發並藉由反相急速層析法 (FA)

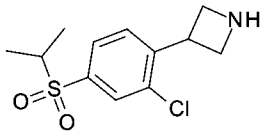
純化，以得到淺棕色油狀標題化合物 (2600 mg，79.7% 產率)。MS (ESI)：m/z = 296.3 $[M-C_4H_8+H]^+$

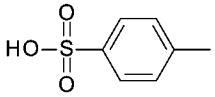
【0766】 步驟 c) *3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0767】 向 3-[(Z)-N'-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]氧甲脒基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1500 mg，4.27 mmol) 在乙醇 (37.5 mL) 及水 (37.5 mL) 中的溶液中添加 KOAc (838 mg，8.54 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時，然後將混合物濃縮並用 EtOAc (50 mL) 稀釋，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由反相急速層析法純化，以得到淺黃色油狀標題化合物 (1250 mg，87.8% 產率)。MS (ESI)：m/z = 278.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0768】 ***實例 B.174***

【0769】 **3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸**





【0770】 向 3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (124 mg, 0.322 mmol) 在乙酸乙酯 (1.1 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (67.31 mg, 0.354 mmol)，並將溶液在密封管中在回流下攪拌 1 小時。然後冷卻，將懸浮液過濾。濾餅用少量乙酸乙酯洗滌，以得到無色固體狀所需產物 (0.131 g, 87%)。MS (ESI): m/z = 274.2 $[M+H]^+$

【0771】 步驟 a) *3-(2-氯-4-氟-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0772】 向配備攪拌棒的 100 mL 燒瓶中添加 $(IR[dF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (161 mg, 0.143 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級

丁酯 (3.38 g, 14.3 mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽烷基)三矽烷 (4.4 mL, 14.3 mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽烷基)三矽烷 (4.4 mL, 14.3 mmol) 及無水碳酸鈉 (3.04 g, 28.6 mmol)。將小瓶密封並置於 Ar 下，然後添加 DME (29 mL)。在 Ar 下向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (15.74 mg, 0.072 mmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (19.22 mg, 0.072 mmol)。將該小瓶密封，用 Ar 吹掃，用 DME (4 mL) 處理，並超音處理 5 分鐘，然後添加到主反應小瓶中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈照射 64 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (2.02 g；39.5%)，為淺黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 230.1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

【0773】 步驟 b) *3-[2-氯-4-(異丙硫基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0774】 向 3-(2-氯-4-氟-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (320 mg, 0.896 mmol) 在二甲基亞碸 (5 mL) 中之溶液中添加丙烷-2-硫醇鈉 (87.9 mg, 0.896 mmol)，並將混合物加熱至 100°C 越夜。添加另一丙烷-2-硫醇鈉 (87.9 mg, 0.896 mmol) 並繼續在 100°C 攪拌越夜。將反應混合物倒在水及乙酸乙酯上並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取。有機層用水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，用二氧化矽處理並蒸發。藉由矽膠層析法純化粗產物，其中用正庚烷 : 乙酸乙酯 (100 : 0 至 70 : 30) 純化，以得到無色膠狀所需產物 (0.173 g, 54%)。MS (ESI)：m/z = 286.1 $[M\text{-}C_4H_8+H]+$。

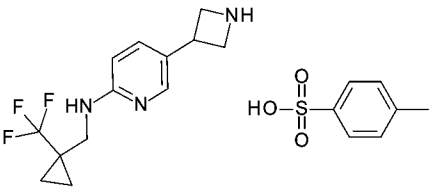
【0775】 步驟 c) *3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0776】 在 RT 向 3-[2-氯-4-(異丙硫基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (173 mg, 0.481 mmol) 在二氯甲烷 (1.5 mL) 中之溶液中小心地添加 3-氯過氧苯甲酸 (269 mg, 1.2 mmol)，並將快速形成的懸浮液在 RT 攪拌 2.75 小時。將懸浮液

過濾。濾餅用少量 DCM 洗滌。濾液用半飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌兩次。水層用 DCM 萃取兩次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，用矽膠處理並蒸發。將反應混合物倒在半飽和 NH_4Cl 水溶液及乙酸乙酯上並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用半飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌兩次，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，用 isolute 處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色膠狀標題化合物 (0.124 g, 67%)。MS (ESI): m/z = 318.1 $[M+H]^+$

【0777】 ***實例 B.179***

【0778】 **5-(四氫吖唉-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]吡啶-2-胺；4-甲基苯磺酸**



【0779】 在攪拌下向 3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (5.5 g，14.8 mmol) 在 EtOAc (300 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (7.04 g，37.0 mmol)。然後將 RM 在 50°C 攪拌 24 小時。將反應混合物真空蒸發並將獲得的殘餘物與 TBME (300 mL) 一起攪拌 12 小時。過濾得到的沉澱，用 TBME (2 × 200 mL)洗 滌並乾燥，製得標題化合物 (5318 mg，55% 產率)，為淺黃色固體。MS (ESI): m/z = 272.2 $[M+H]^+$

【0780】 步驟 a) *3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

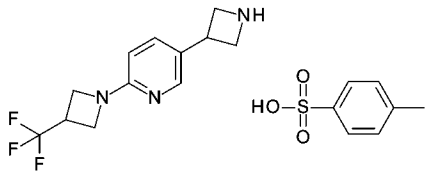
【0781】 在攪拌下將 3-(對甲苯磺醯基肼基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS：1510865-66-3) (68.0 g，200 mmol)、2-溴吡啶-5-硼酸 (53.8 g，266 mmol) 及碳酸鉀 (41.5 g，301 mmol) 在干燥 1,4-二噁烷 (2800 mL) 中之混合物回流 24

小時 (氬氣)。然後濾除獲得的沉澱並將濾液蒸發至乾。將獲得的殘餘物在 TBME (2000 mL) 與水 (500 mL) 之間分配。有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並真空蒸發。粗產物藉由急速層析法純化，以獲得淺黃色油狀標題化合物 (13.8 g，44.0 mmol，21% 產率)。MS (ESI): m/z = 313.0 $[M+H]^+$

【0782】 步驟b) *3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0783】 將 3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (7.0 g，22.4 mmol)、[1-(三氟甲基)環丙基]甲胺；鹽酸鹽 (5.89 g，33.5 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (1.02 g，1.12 mmol)、XantPhos (1.03 g，1.79 mmol) 及三級丁醇鈉 (6.44 g，67.1 mmol) 的混合物密封，並在經脫氣之甲苯 (100 mL) 中在 100°C 攪拌 24 小時 (氬氣氛)。然後將 RM 冷卻至室溫並透過 SiO_2 墊過濾，用甲苯 (300 mL) 洗滌並真空濃縮。藉由 FC (SiO_2；己烷/MTBE) 純化，製得標題化合物 (5.5 g，63% 產率)，為橙色晶體。MS (ESI): m/z = 372.2 $[M+H]^+$

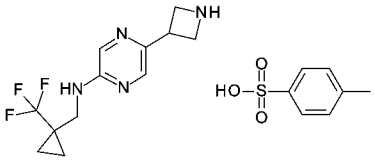
【0784】 與實例 B.179 類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.183	 * 步驟 b) 中使用的 Xphos 催化劑	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]吡啶；二 4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)四氫吖唉; 鹽酸鹽	258.2 $[M-2TsOH+H]^+$

【0785】 ***實例 B.180***

【0786】 **5-(四氫吖唉-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]吡咁-2-胺；**

二 4-甲基苯磺酸



【0787】 將 3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.9 g，5.1 mmol) 及對甲苯磺酸 (1142 mg，6.63 mmol) 在 EtOAc (20 mL) 中的混合物在 80°C 攪拌 12 小時。再添加對甲苯磺酸 (87.9 mg，0.510 mmol)，並將混合物在 80°C 再攪拌 12 小時。將反應真空濃縮，得到殘餘物。向殘餘物中添加 80 mL 水並將混合物凍乾成標題化合物 (2.38 g，75% 產率)，為黃色固體。MS (ESI)：m/z = 273.2 $[M-2TsOH+H]^+$

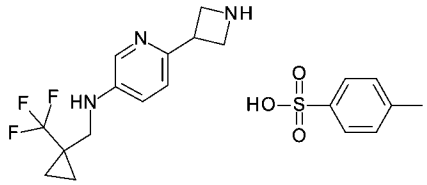
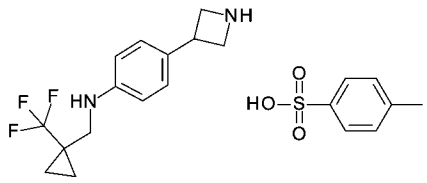
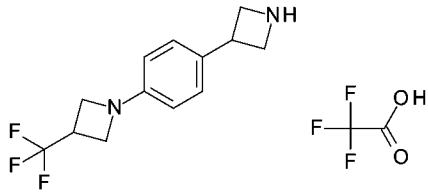
【0788】 步驟 a) *3-(5-溴吡啡-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

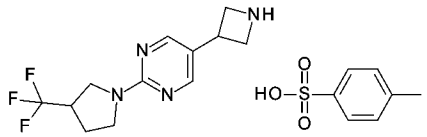
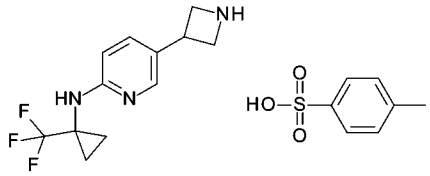
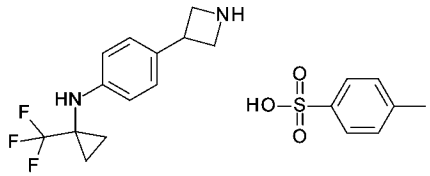
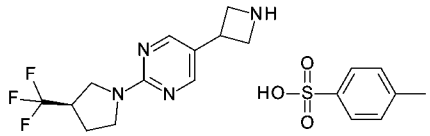
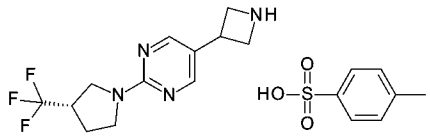
【0789】 向鋅 (4131 mg，63.2 mmol) 在 THF (96 mL) 中的混合物中添加 1,2-二溴乙烷 (791 mg，4.21 mmol) 及氯三甲基矽烷 (458 mg，4.21 mmol)。將混合物加熱至 60°C 並攪拌 15 分鐘。然後添加 1-BOC-3-碘四氫吖唉 (12.5 g，44.2 mmol) 在 DMA (96 mL) 中的混合物。將混合物再攪拌 15 分鐘。將混合物冷卻至 20°C，並添加 2-溴-5-碘吡啡 (12.0 g，42.1 mmol)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (1720 mg，2.11 mmol) 及碘化銅(I) (0.07 mL，2.11 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將混合物添加到 200 mL 水中並用 EtOAc (200 mL × 3) 萃取。將合併的有機相蒸發並藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (4.9 g，37% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 258.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【0790】 步驟 b) *3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0791】在 N_2 氣氛下向 [1-(三氟甲基)環丙基]甲胺；鹽酸鹽 (1667 mg，9.49 mmol)、3-(5-溴吡啉-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (3000 mg，9.55 mmol) 及 sPhos-Pd-G3 (836 mg，0.950 mmol) 在 t-Amyl-OH (55.5 mL) 中的溶液中添加 tBuONa 1M THF 溶液 (14.3 mL，28.6 mmol)，將混合物用 N_2 脫氣 1 分鐘並在 N_2 氣氛下於 100°C 攪拌 12 小時。將混合物蒸發並藉由 RP-HPLC 純化，製得標題化合物 (1.9 g，53% 產率)，為黃色固體。MS (ESI): m/z = 373.1 $[M+H]^+$

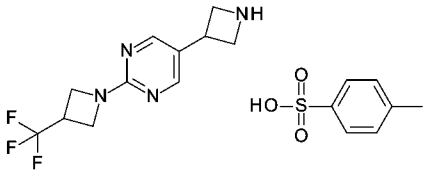
【0792】與實例 B.180 類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。在一些情況下，使用替代性酸 (例如 TFA、HCl) 進行最終去保護。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.181	 * 步驟 b) 中使用的 tBuXPhos-Pd-G3 催化劑	6-(四氫吖唉-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]吡啶-3-胺；二 4-甲基苯磺酸	2,5-二溴吡啶；[1-(三氟甲基)環丙基]甲胺鹽酸鹽	272.2 $[M-2TsOH+H]^+$
B.182	 * 步驟 b) 中使用的 tBuXPhos-Pd-G3 催化劑	4-(四氫吖唉-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]苯胺; 4-甲基苯磺酸	步驟 b) 1-Boc-3-(4-溴苯基)四氫吖唉 (CAS: 1203681-52-0)；[1-(三氟甲基)環丙基]甲胺鹽酸鹽	271.5 $[M-TsOH+H]^+$
B.184	 * $Pd(OAc)_2$/步驟 b) 中使用的 (R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘催化劑/配體	1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)四氫吖唉; 三氟乙酸	步驟 b) 1-Boc-3-(4-溴苯基)四氫吖唉 (CAS: 1203681-52-0)；3-(三氟甲基)四氫吖唉鹽酸鹽	257.4 $[M-TFA+H]^+$

B.186	 * Xphos/步驟 b) 中使用的參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) 氯仿加合物	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶; 4-甲基苯磺酸	2-氯-5-碘-嘧啶；3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽	273.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.190	 * 步驟 b) 中使用的 tBuXPhos-Pd-G3 催化劑	5-(四氫吖唉-3-基)-N-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶-2-胺；4-甲基苯磺酸	步驟 b) 5-(1-Boc-3-四氫吖唉)-2-氯吡啶 (CAS: 870689-19-3)；1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (CAS：112738-67-7)	258.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.191	 * 步驟 b) 中使用的 tBuXPhos-Pd-G3 催化劑	4-(四氫吖唉-3-基)-N-[1-(三氟甲基)環丙基]苯胺; 4-甲基苯磺酸	步驟 b) 1-Boc-3-(4-溴苯基)四氫吖唉 (CAS: 1203681-52-0)；1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽	257.4 [M-TsOH+H]+
B.495	 * Xphos/步驟 b) 中使用的參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) 氯仿加合物；鏡像異構物的任意分配，在步驟 b) 後藉由 SFC 分離	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[(3*R*)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶;4-甲基苯磺酸	2-氯-5-碘-嘧啶；3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽	273.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.496	 * Xphos/步驟 b) 中使用的參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) 氯仿加合物；鏡像異構物的任意分配，在步驟 b) 後藉由 SFC 分離	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[(3*S*)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶;4-甲基苯磺酸	2-氯-5-碘-嘧啶；3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽	273.2 [M-TsOH+H]$^+$

【0793】 ***實例 B.185***

【0794】 **5-(四氫吖唉-3-基)-2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶; 二 4-甲基苯磺酸**



【0795】 將對甲苯磺酸 (1474 mg，8.56 mmol)、3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.36 g，6.59 mmol) 在 EtOAc (20 mL) 中的混合物在 80°C 攪拌 12 小時。過濾混合物並濃縮濾餅，製得標題化合物 (3.49 g，88% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z =259.2 $[M-2TsOH+H]^+$

【0796】 步驟 a) *5-溴-2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶*

【0797】 將 DIPEA (4.8 g，37.1 mmol)、3-(三氟甲基)四氫吖唉；鹽酸鹽 (2.0 g，12.4 mmol) 及 5-溴-2-氟嘧啶 (2.63 g，14.9 mmol) 在 DMSO (15 mL) 中的溶液在 100°C 攪拌 16 小時。

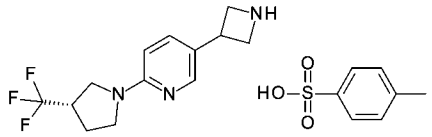
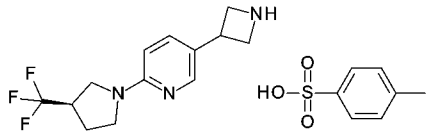
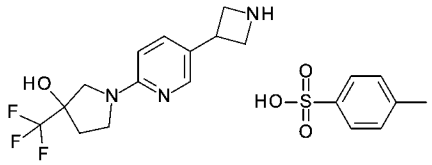
【0798】 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取水相。合併之有機相用鹽水 (100 mL x 3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (3.24 g，93% 產率)，為黃色固體。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.35 (s, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.46 - 3.31 ppm (m, 1H)。

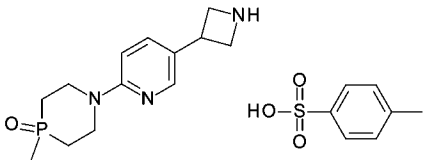
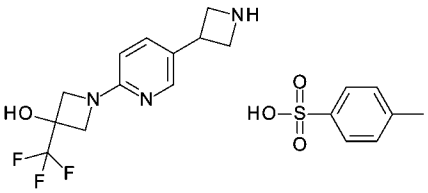
【0799】 步驟 b) *3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0800】 向配備攪拌棒的 250 mL 小瓶中添加 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (3482 mg，14.8 mmol)、5-溴-2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶 (3200 mg，11.4 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (127 mg，0.110 mmol)、$NiCl_2$·dtbbpy

(22.6 mg，0.060 mmol)、Na_2CO_3 (2405 mg，22.7 mmol)、TTMSS (2822 mg，11.4 mmol) 在 DME (100 mL) 中。將小瓶密封並置於氮氣下。攪拌反應並使用 34 W 藍光 LED 燈 (7 cm 外) 照射，同時吹冷風扇以將反應溫度保持在 25℃，持續 14 h。將混合物過濾並濃縮。藉由 RP-HPLC 純化，得到白色固體狀標題化合物 (2.4 g，6.7 mmol，59% 產率)。MS (ESI)：m/z =359.3 $[M+H]^+$

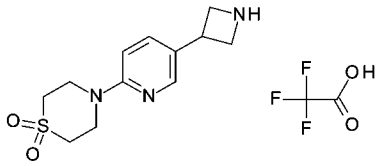
【0801】與實例 B.180 類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。在一些情況下，在步驟 a) 中使用替代性條件進行 S_NAr 反應，諸如 K_2CO_3、DMF、110 ℃ 微波。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.187	 * 立體化學的任意分配，在步驟 b) 後藉由手性 SFC 分離	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]吡啶；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-氟吡啶；3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽	272.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.188	 * 立體化學的任意分配，在步驟 b) 後藉由手性 SFC 分離	5-(四氫吖唉-3-基)-2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]吡啶；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-氟吡啶；3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽	272.1 [M-2TsOH+H]$^+$
B.189		1-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-3-(三氟甲基)吡咯啶-3-醇；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-氟吡啶；3-(三氟甲基)吡咯啶-3-醇鹽酸鹽	288.1 [M-2TsOH+H]$^+$

B.192		1-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-4-甲基-1,4λ⁵-氮雜磷雜環己烷 4-氧化物; 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-氟吡啶；4-甲基-1,4λ5-氮雜磷雜環己烷 4-氧化物鹽酸鹽 (CAS: 945459-80-3)	266.1 [M-2TsOH+H]⁺
B.196		1-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-3-(三氟甲基)四氫吖唉-3-醇；二 4-甲基苯磺酸	5-溴-2-氟吡啶；3-(三氟甲基)四氫吖唉-3-醇鹽酸鹽	274.2 [M-2TsOH+H]+

【0802】 ***實例 B.193***

【0803】 **4-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-1,4-噻嗪烷 1,1-二氧化物; 三氟乙酸**



【0804】 在 25°C 向 3-[6-(1,1-二酮基-1,4-噻咁烷-4-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (160 mg, 0.435 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加 TFA (336 µL, 4.35 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發。該物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI)：m/z =268.2 [M-TFA+H]⁺

【0805】 步驟 a)：*3-(6-氟-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0806】 在 Ar 下，在 23°C 向配備攪拌棒之 500 mL 燒瓶中添加 5-溴-2-氟-吡啶 (CAS RN: 766-11-0; 6 g, 34.09 mmol)、3-四四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (8.85 g, 37.5 mmol)、(IR[dF(CF_3)PPY]$_2$(DTBPY))PF_6 (382.5 mg, 0.341 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (8.48 g, 10.52 mL, 34.09 mmol) 及無水碳酸鈉 (5.42 g, 51.14

mmol)。添加 DME (320 mL)，並將混合物用 Ar 噴射 10 分鐘，然後密封。向另一小瓶 (用氬氣沖洗) 中添加二氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (37.45 mg, 0.170 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (45.75 mg, 0.170 mmol) 及 DME (20 mL)。將小瓶密封，用 Ar 噴射，並超音處理 10 分鐘，然後添加到主反應小瓶中。將反應在 Ar 下攪拌並用 465 nm 燈照射 20 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到橙色黏稠油狀標題化合物 (5.69 g, 59.58%)。MS (ESI): m/z = 253.1 $[M+H]^+$

【0807】 步驟 b)：*3-(6-硫代嗎啉基-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

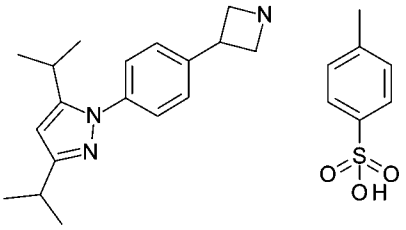
【0808】 將硫代嗎啉 (1.84 g, 17.84 mmol) 在 DMSO (7.5 mL) 中之溶液用 DIPEA (3.05 mL, 17.84 mmol) 及 3-(6-氟-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (450 mg, 1.78 mmol) 在 23°C 在 Ar 下處理。將混合物加熱至 120°C 並在該溫度攪拌 78 小時，然後冷卻至 23°C。溶液用 EtOAc 稀釋，並且有機相用水 (2x)、鹽水 (1x) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺棕色油狀標題化合物 (560 mg, 74.87%)。MS (ESI): m/z = 336.3 $[M+H]^+$

【0809】 步驟 c)：*3-[6-(1,1-二酮基-1,4-噻咁烷-4-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0810】 將 3-(6-硫代嗎啉基-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (560 mg, 1.34 mmol) 在二氯甲烷 (16 mL) 中之溶液用 3-氯過氧苯甲酸 (460.93 mg, 2.67 mmol) 在 0°C 在 Ar 下處理。將混合物在該溫度攪拌 1 小時，然後歷經 16 小時升溫至 23°C。然後，混合物用 DCM 稀釋並用飽和水性 $Na_2S_2O_3$ 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (160 mg, 32.6%)。MS (ESI): m/z = 368.2 $[M+H]^+$

【0811】 ***實例 B.197***

【0812】 **1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3,5-二異丙基-吡唑;4-甲基苯磺酸**



【0813】 向 3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (245 mg, 0.639 mmol) 在 EtOAc (3.71 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (249.09 mg, 1.31 mmol)。在 23°C。將混合物在回流下攪拌 2 小時，然後使其冷卻。將混合物蒸發，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (0.419 g, 87.3%)。MS (ESI): m/z = 284.3 $[M+H]^+$

【0814】 *步驟 a) 1-(4-溴苯基)-3,5-二異丙基-吡唑*

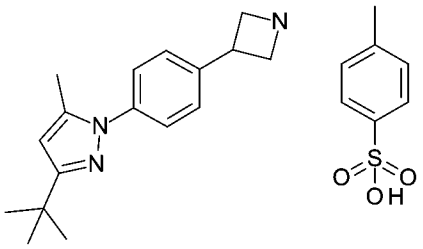
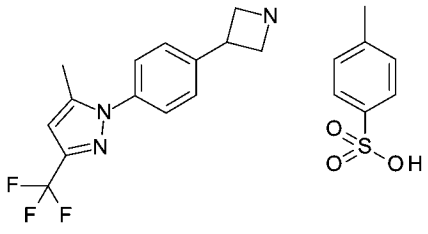
【0815】 將 3,5-二異丙基-1H-吡唑 (CAS RN: 17536-00-4; 220 mg, 1.45 mmol) 在二氯甲烷 (14.36 mL) 中之溶液用乙酸銅(II) (354.31 mg, 1.95 mmol)、TEA (0.4 mL, 2.89 mmol) 及 4-溴苯基硼酸 (435.33 mg, 2.17 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 48 小時，然後過濾。濾液用 DCM 洗滌並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (0.274 g, 58.6%)。MS (ESI): m/z = 309.1 $[M+H]^+$

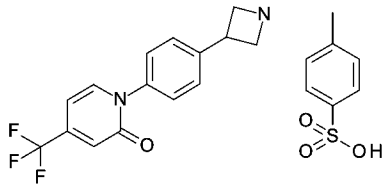
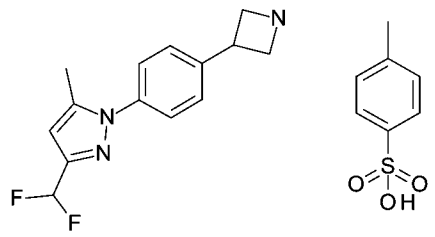
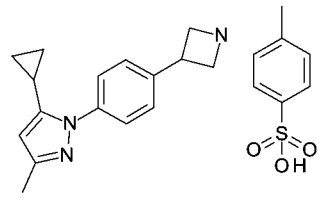
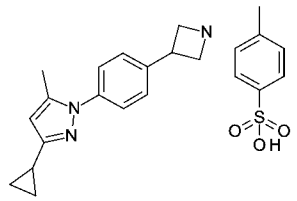
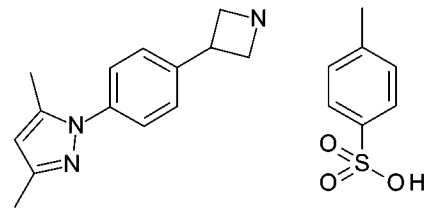
【0816】 *步驟 b) 3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0817】 向配備攪拌棒的 20 mL 小瓶中添加 (IR[DF(CF3)PPY]2(DTBPY))PF6 (9.97 mg, 0.009 mmol)、1-(4-溴苯基)-3,5-二異丙基-吡唑 (273 mg, 0.889 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (218.09 µL,

1.33 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (274.14 μL, 0.889 mmol) 及無水碳酸鈉 (188.36 mg, 1.78 mmol)。將小瓶密封並置於氬氣下，然後添加 DME (7.56 mL)。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (1.95 mg, 0.009 mmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (2.39 mg, 0.009 mmol)。將預催化劑小瓶密封，用氬氣噴射，並用 DME (3.02 mL) 處理。將預催化劑小瓶超音處理 5 分鐘，然後將其 1.51 mL 注射到反應容器中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈照射 16 小時 (75% 強度)，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (0.246 g, 67.2%)。MS (ESI): m/z = 384.3 $[M+H]^+$

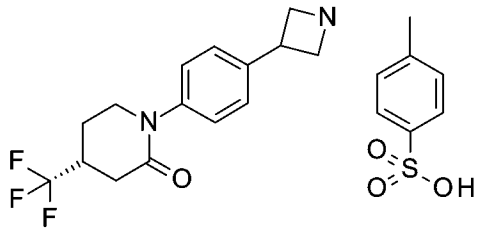
【0818】與實例 B.197 類似，下表中之實例係使用相應之可商購的建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.198		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-三級丁基-5-甲基-吡唑; 4-甲基苯磺酸	3-三級丁基-5-甲基-1H-吡唑 (CAS RN 96440-80-1)	270.3 $[M+H]^+$
B.199		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸	5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS RN: 10010-93-2)	282.2 $[M+H]^+$

B.205		**1**-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮;4-甲基苯磺酸	4-(三氟甲基)-2-吡啶酮 (CAS RN 50650-59-4)	295.1 $[M+H]^+$
B.206		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸	3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑 (CAS RN 936033-61-3)	264.2 $[M+H]^+$
B.208		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-5-環丙基-3-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸	3-環丙基-5-甲基-1H-吡唑 (CAS RN 1287752-76-4)	254.2 $[M+H]^+$
B.209		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-環丙基-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸	3-環丙基-5-甲基-1H-吡唑 (CAS RN 1287752-76-4)	254.2 $[M+H]^+$
B.215		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3,5-二甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸	1-(4-溴苯基)-3,5-二甲基-吡唑 (CAS RN 62546-27-4)	228.1 $[M+H]^+$

【0819】 ***實例B.200***

【0820】 **(4R) 或 (4S)-1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;4-甲基苯磺酸**



【0821】 向 3-[4-[(4R)-2-酮基-4-(三氟甲基) N-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (59.8 mg, 0.150 mmol) 在乙酸乙酯 (0.871 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸水合物 (8.56 mg, 0.045 mmol)，並將混合物在回流下攪拌 5 小時。使反應冷卻至 23°C 並過濾，以得到灰白色固體狀標題化合物 (0.068 g; 96.7%)。

MS (ESI): m/z = 299.2 $[M+H]^+$

【0822】 *步驟 a) 1-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮*

【0823】 在氬氣沖洗的燒瓶中，將 4-(三氟甲基)-2-哌啶酮 (CAS RN: 1803588-50-2; 200 mg, 1.2 mmol)、1-溴-4-碘苯 (CAS RN: 589-87-7; 406.25 mg, 1.44 mmol)、碘化銅(I) (11.4 mg, 0.060 mmol) 及磷酸三鉀 (762.05 mg, 3.59 mmol) 與經脫氣之 DMF (2.39 mL) 在 Ar 下合併，以得到黃色懸浮液。將反應混合物攪拌並加熱至 110°C 並保持 48 小時。將反應混合物倒入飽和水性 $NaHCO_3$ (10 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。將有機層合併並用 H_2O (10 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到白色針狀標題化合物 (0.159 g, 42.0%)。MS (ESI): m/z = 324.1 $[M+H]^+$

【0824】 *步驟 b) 3-[4-[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0825】 向配備攪拌棒的 20 mL 小瓶中添加光催化劑 $(IR[dF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (7.01 mg, 0.006 mmol)、1-(4-溴苯基)-4-(三氟甲

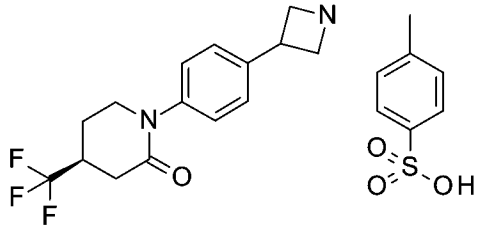
基)-2-哌啶酮 (201.3 mg, 0.625 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (153.38 µL, 0.937 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (192.8 µL, 0.625 mmol) 及無水碳酸鈉 (132.47 mg, 1.25 mmol)。將小瓶密封並置於 Ar 下，然後添加 DME (5.31 mL)。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (1.37 mg, 0.006 mmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (1.68 mg, 0.006 mmol)。將預催化劑小瓶密封，用氬氣吹掃，用 DME (2.13 mL) 處理，並超音處理 5 分鐘，然後添加到主反應混合物中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈照射 16 小時 (75% 強度)，保持 24 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到灰白色固體狀標題化合物 (0.151 g，60.6% 產率)。MS (ESI): m/z = 343.2 $[M+H]^+$

【0826】 *步驟 c) 3-[4-[(4R) 或 (4S)-2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0827】 3-[4-[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150 mg, 0.376 mmol) 藉由手性 SFC 分離，以得到灰白色膠狀標題化合物 (4R 或 4S) (60.8 mg, 40.5%)。MS (ESI)：m/z = 343.2 $[M-tBu+H]^+$

【0828】 ***實例 B.201***

【0829】 **(4S) 或 (4R)-1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;4-甲基苯磺酸**



【0830】 向 3-[4-[(4S)-2-酮基-4-(三氟甲基) N-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (62.4 mg, 0.157 mmol) 在 EtOAc (0.909 mL) 中之溶液中添加 4-甲基

苯磺酸水合物 (31.28 mg, 0.164 mmol)，並將混合物在回流下攪拌 5 小時。使反應冷卻，並過濾所得沉澱物，以得到白色固體狀標題化合物 (0.064 g; 87.8%)。

MS (ESI): m/z = 299.2 $[M+H]^+$

【0831】 *步驟 a) 1-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮*

【0832】 在氬氣沖洗的燒瓶中，將 4-(三氟甲基)-2-哌啶酮 (CAS RN: 1803588-50-2; 200 mg, 1.2 mmol)、1-溴-4-碘苯 (CAS RN: 589-87-7; 406.25 mg, 1.44 mmol)、碘化銅(I) (11.4 mg, 0.060 mmol) 及磷酸三鉀 (762.05 mg, 3.59 mmol) 與經脫氣之 DMF (2.39 mL) 在 Ar 下合併，以得到黃色懸浮液。將反應混合物攪拌並加熱至 110°C 並保持 48 小時。將反應混合物倒入飽和水性 $NaHCO_3$ (10 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。將有機層合併並用 H_2O (10 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到白色針狀標題化合物 (0.159 g, 42.0%)。MS (ESI): m/z = 324.1 $[M+H]^+$

【0833】 *步驟 b) 3-[4-[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0834】 向配備攪拌棒的 20 mL 小瓶中添加光催化劑 $(IR[dF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (7.01 mg, 0.006 mmol)、1-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)-2-哌啶酮 (201.3 mg, 0.625 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (153.38 µL, 0.937 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (192.8 µL, 0.625 mmol) 及無水碳酸鈉 (132.47 mg, 1.25 mmol)。將小瓶密封並置於 Ar 下，然後添加 DME (5.31 mL)。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (1.37 mg, 0.006 mmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (1.68 mg, 0.006 mmol)。將預催化劑小瓶密封，用氬氣

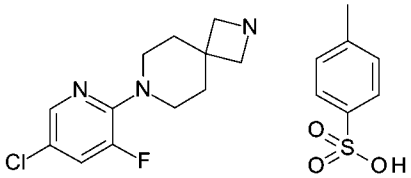
吹掃，用 DME (2.13 mL) 處理，並超音處理 5 分鐘，然後添加到主反應混合物中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈照射 16 小時 (75% 強度)，保持 24 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到灰白色固體狀標題化合物 (0.151 g，60.6% 產率)。MS (ESI): m/z = 343.2 $[M+H]^+$

【0835】 *步驟 c) 3-[4-[(4S) 或 (4R)-2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0836】 3-[4-[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-哌啶基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150 mg, 0.376 mmol) 藉由手性 SFC 分離，以得到灰白色蠟狀固體狀標題化合物 (4R 或 4S) (63.4 mg, 42.3%)。MS (ESI)：m/z = 343.2 $[M-tBu+H]^+$。

【0837】 ***實例 B.202***

【0838】 **7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷; 4-甲基苯磺酸**



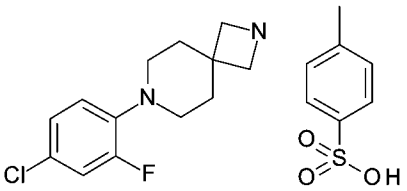
【0839】 向 7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (112 mg, 0.315 mmol) 在 EtOAc (1.83 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (122.74 mg, 0.645 mmol)。將混合物在回流下攪拌 2 小時，然後使其冷卻並蒸發，以得到粉色泡沫狀標題化合物 (0.198 g, 99.8%)。MS (ESI): m/z = 256.2 $[M+H]^+$

【0840】 *步驟 a) 7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【0841】 在 Ar 下向 5-氯-2,3-二氟-吡啶 (CAS RN: 89402-43-7; 50 mg, 0.334 mmol) 及 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 236406-55-6; 79.44 mg, 0.351 mmol) 在 DMSO (1.39 mL) 中之懸浮液中添加 Et_3N (51.27 µL, 0.368 mmol)，並將混合物在 80°C 加熱 72 小時。將反應冷卻，用 EtOAc (5 mL) 稀釋，並用水 (3 x 5mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到灰白色蠟狀固體狀標題化合物 (0.113 g, 95.0%)。MS (ESI)：m/z = 300.2 $[M+H\text{-Buten}]^+$

【0842】 ***實例 B.204***

【0843】 **7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷; 4-甲基苯磺酸**



【0844】 將 7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.282 mmol) 在 EtOAc (1.64 mL) 中之溶液用 4-甲基苯磺酸水合物 (109.89 mg, 0.578 mmol) 處理，並在回流下攪拌 2 小時。將所得沉澱物過濾，以得到粉色固體狀標題化合物。MS (ESI): m/z = 255.2 $[M+H]^+$

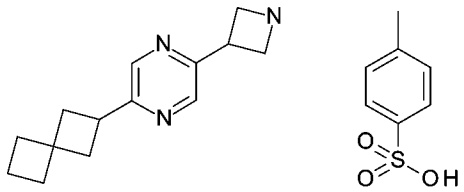
【0845】 *步驟 a) 7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【0846】 在氬氣下，向 2 mL 微波小瓶中添加 1-溴-4-氯-2-氟-苯 (125.15 µL, 1. mmol, CASRN 1996-29-8)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (453.85 mg, 2.01 mmol, CAS RN 236406-55-6)、乙酸鈀(II) (22.51 mg, 0.100 mmol)、2-(二-三級丁基膦基)聯苯 (29.92 mg, 0.100 mmol, CAS RN 224311-51-

7)、三級丁醇鈉 (144.54 mg, 1.5 mmol) 及甲苯 (2.1 mL)。然後將反應攪拌並在 130°C 用微波輻射照射 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (10 mL) 稀釋並過濾，然後用水 (3 x 10 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌。然後，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色蠟狀固體狀標題化合物 (0.273 g, 72.9%)。MS (ESI): m/z = 355.3 $[M+H]^+$

【0847】 ***實例 B.207***

【0848】 **2-(四氫吖唉-3-基)-5-螺[3.3]庚-2-基-吡啡;4-甲基苯磺酸**



【0849】 將 3-(5-螺[3.3]庚-2-基吡啡-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (66 mg, 0.112 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (70.42 mg, 0.370 mmol) 在乙酸乙酯 (0.500 mL) 中之溶液在回流下攪拌 60 分鐘。將所得懸浮液過濾並蒸發濾液，以得到淺棕色泡沫狀標題化合物 (0.075 g, 71.7%)。MS (ESI)：m/z = 230.2 [M+H]+

【0850】 *步驟 a) 3-(5-溴吡啡-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

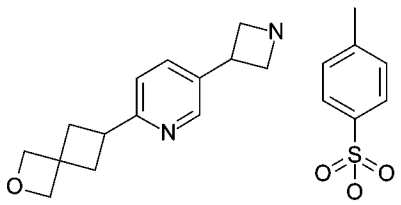
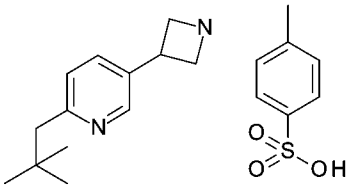
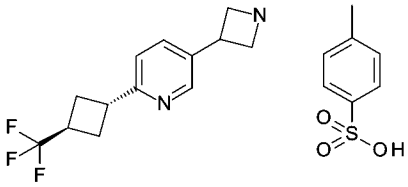
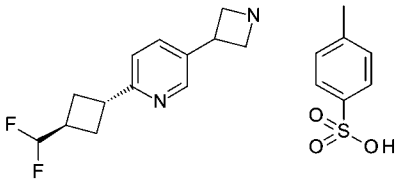
【0851】 向鋅粉 (346.4 mg, 5.3 mmol) 在 THF (8 mL) 中之懸浮液中添加 1,2-二溴乙烷 (30.44 uL, 0.353 mmol) 及氯三甲基矽烷 (44.93 µL, 0.353 mmol)，並將懸浮液在 60°C 攪拌 15 分鐘。添加 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (613.5 µL, 3.53 mmol, CAS RN 254454-54-1) 在 N,N-DMA (8 mL) 中之溶液。將反應混合物在 60°C 再攪拌 15 分鐘，然後冷卻至 RT。添加 2,5-二溴吡啡 (882.25 mg, 3.71 mmol, CAS RN 23229-26-7)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) DCM 錯合物 (144.23 mg, 0.177 mmol) 及碘化銅(I) (34.32 mg, 0.177 mmol)，並繼續在

80°C 攪拌 3 小時。反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋，並將混合物過濾。分離各濾液層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水洗滌兩次，用 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.156 g; 12.9%)。MS (ESI)：m/z = 258.0 $[M-C4H8+H]^+$

【0852】 *步驟 b) 3-(5-螺[3.3]庚-2-基吡啉-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

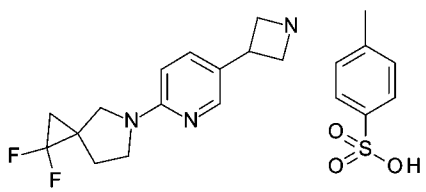
【0853】 在密封且充滿氬氣的管中，將 2-溴螺[3.3]庚烷 (100.3 mg, 0.573 mmol)、3-(5-溴吡啉-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150 mg, 0.477 mmol)、二氯鎳;1,2-二甲氧基乙烷 (10.49 mg, 0.048 mmol)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽 (5.36 mg, 0.005 mmol) 及 4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (12.81 mg, 0.048 mmol) 合併，然後將混合物懸浮在乙二醇二甲醚 (4 mL) 中，然後添加雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基矽烷 (147.29 µL, 0.477 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (111.21 µL, 0.955 mmol)。用氬氣脫氣後，將懸浮液在具有 420 nm 燈 (50% 強度) 的 Penn 光反應器中攪拌 2 小時。將反應用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.042 g, 21.3%)。MS (ESI)：m/z = 330.2 [M+H]+

【0854】 與實例 B.207 類似，下表中之實例係使用步驟 b) 中所述之相應之可商購的建構單元製備。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.216		5-(四氫吖唉-3-基)-2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶;4-甲基苯磺酸	6-溴-2-氧雜螺[3.3]庚烷 (CAS RN 1363380-78-2)	231.1 $[M+H]^+$
B.219		5-(四氫吖唉-3-基)-2-(2,2-二甲基丙基)吡啶;4-甲基苯磺酸	1-溴-2,2-二甲基-丙烷 (CAS RN 630-17-1)	205.1 $[M+H]^+$
B.220		(反式)-5-(四氫吖唉-3-基)-2-[3-(三氟甲基)環丁基]吡啶;4-甲基苯磺酸	1-溴-3-(三氟甲基)環丁烷 (CAS RN 2247103-30-4)	257.1 $[M+H]^+$
B.221		(反式)-5-(四氫吖唉-3-基)-2-[3-(二氟甲基)環丁基]吡啶;4-甲基苯磺酸	1-溴-3-(二氟甲基)環丁烷 (CAS RN 2241140-79-2)	239.1 $[M+H]^+$

【0855】 ***實例 B.210***

【0856】 **5-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷;4-甲基苯磺酸**



【0857】 向 3-[6-(2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.274 mmol) 在 EtOAc (1.59 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸水合物 (106.71 mg, 0.561 mmol)，並將混合物在回流下攪拌 2 小時。然後將混合物蒸發，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (0.184 g; 92.1%)。MS (ESI): m/z = 266.2 $[M+H]^+$

【0858】 *步驟 a) 3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

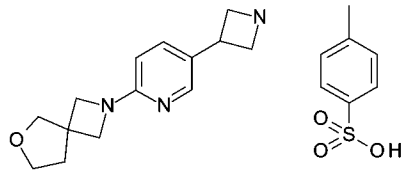
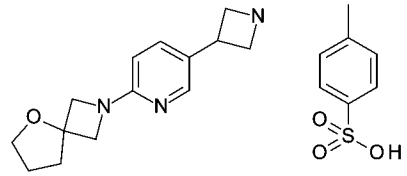
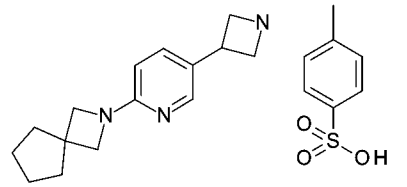
【0859】 在氬氣下，向 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1 g, 3.53 mmol, CAS RN 254454-54-1) 在異丙醇 (10 mL) 中之溶液中添加 (6-溴-3-吡啶基)硼酸 (1.43 g, 7.06 mmol, CAS RN 223463-14-7)、外消旋-(1S,2S)-2-胺基環己醇 (24.41 mg, 0.212 mmol)、二碘鎳 (66.23 mg, 0.212 mmol) 及在 THF 中之 2 M 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 (3.53 mL, 7.06 mmol)，並將混合物在 RT 攪拌 10 分鐘，然後在微波爐中在 80°C 照射 30 分鐘。將混合物倒在水及乙酸乙酯上並過濾各層。分離各濾液層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色半固體狀標題化合物 (0.439 g; 37.7%)。MS (ESI): m/z = 315.1 $[M+H]^+$

【0860】 *步驟 b) 3-[6-(2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0861】 在氬氣下，向 3-(6-溴-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (175 mg, 0.559 mmol) 及 2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷;鹽酸鹽 (94.77 mg, 0.559 mmol)在 1,4-二噁烷 (3.5 mL) 中之懸浮液中添加 PdCl(巴豆基)AmPhos (13.78 mg, 0.028 mmol)、三級丁醇鈉 (在 THF 中的 2M) (838.15 µL, 1.68 mmol)，並將混合物在微波爐中在 80°C 加熱 3 小時。將混合物過濾，然後將濾液用矽膠處理並蒸

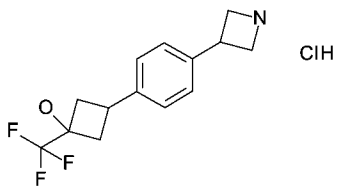
發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到黃色固體狀標題化合物 (0.107 g; 50.2%)。MS (ESI): m/z = 366.2 $[M+H]^+$。

【0862】 與實例 B.210 類似，下表中之實例係使用步驟 b) 中所述之相應之可商購的建構單元製備。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.211		2-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷;4-甲基苯磺酸	6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷;草酸 (CAS RN 410070-90-5)	246.2 $[M+H]^+$
B.214		2-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷;4-甲基苯磺酸	5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷;草酸 (CAS RN 145309-24-6)	246.2 $[M+H]^+$
B.222		2-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]-2-氮雜螺[3.4]辛烷;4-甲基苯磺酸	2-氮雜螺[3.4]辛烷 (CAS RN 665-41-8) 及 3-(6-氯-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN 870689-19-3)	244.2 $[M+H]^+$

【0863】 ***實例 B.212***

【0864】 **3-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-1-(三氟甲基)環丁醇;鹽酸鹽**



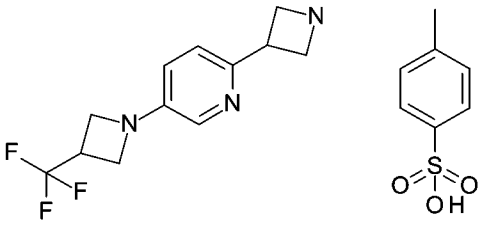
【0865】 將 3-[4-[3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (76 mg, 0.176 mmol) 在氯仿 (0.8 mL) 中之溶液用 CypOMe 中之 3 M HCl (176 µL, 0.528 mmol) 逐滴處理，並將溶液在 RT 攪拌越夜。該反應為具有油狀殘餘物的溶液。將其完全蒸發 (在 20°C)，以得到粗製淺黃色膠狀標題化合物 (0.061 g, 90.1%)。MS (ESI): m/z = 272.1 $[M+H]^+$

【0866】 *步驟 a)：3-[4-[3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0867】 在 0°C 向 3-[4-(3-側氧環丁基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (97 mg, 0.283 mmol, CAS RN 2634758-48-6)在四氫呋喃 (0.660 mL) 中之溶液中添加 (三氟甲基)三甲基矽烷 (67.88 µL, 0.425 mmol)，然後添加在 THF 中之 1 M 四丁基氟化銨 (2.83 µL, 0.003 mmol)。將溶液在 RT 攪拌 2 小時。向深棕色溶液中添加在水中的 1 M HCl (849.69 µL, 0.850 mmol)。將混合物在 RT 劇烈攪拌越夜。將其用乙酸乙酯及水稀釋並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取一次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.076 g, 62.1%)。MS (ESI)：m/z = 316.1 [M-C4H8+H]$^+$

【0868】 ***實例 B.213***

【0869】 **2-(四氫吖唉-3-基)-5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]吡啶;4-甲基苯磺酸**



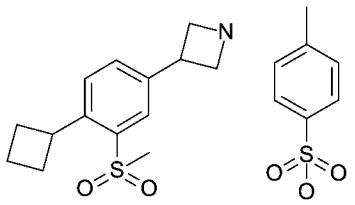
【0870】 將 3-[5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (60 mg, 0.163 mmol) 在乙酸乙酯 (0.400 mL) 中之溶液用對甲苯磺酸一水合物 (68.15 mg, 0.358 mmol) 處理，並將混合物在回流下攪拌 40 分鐘。在攪拌下使懸浮液冷卻越夜。將懸浮液過濾。將濾餅用乙酸乙酯洗滌，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (0.090 g, 87.2%)。MS (ESI): m/z = 258.1 $[M+H]^+$。

【0871】 *步驟 a) 3-[5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0872】 在氬氣下向 3-(5-溴-2-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (86 mg, 0.275 mmol, CAS RN 1922143-52-9) 及 3-(三氟甲基)四氫吖唉;鹽酸鹽 (66.54 mg, 0.412 mmol, CAS RN 1221272-90-7) 在 1,4-二噁烷 (1.75 mL) 中之懸浮液中添加 RuPhos Pd G4 (11.68 mg, 0.014 mmol, CAS RN: 1599466-85-9)、三級丁醇鈉 (在 THF 中之 2M) (411.89 uL, 0.824 mmol)，並將混合物在微波爐中在 80°C 加熱 2 小時。混合物用乙酸乙酯及水稀釋並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將水層用乙酸乙酯萃取一次。有機層經 MgSO4 乾燥，過濾，用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺棕色膠狀標題化合物 (0.060 g, 59.3%)。MS (ESI): m/z = 358.2 $[M+H]^+$

【0873】 ***實例 B.217***

【0874】 **3-(4-環丁基-3-甲基磺醯基-苯基)四氫吖唉;4-甲基苯磺酸**



【0875】 將 3-(4-環丁基-3-甲磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (39 mg, 0.100 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (22.9 mg, 0.120 mmol) 在乙酸乙酯 (0.300 mL) 中之溶液在回流下加熱 1 小時。形成稠漿液。將其用乙酸乙酯稀釋並過濾。濾餅用乙酸乙酯洗滌，以得到無色固體狀標題化合物 (0.042 g, 95.7%)。MS (ESI): m/z = 266.2 $[M+H]^+$

【0876】 *步驟 a) 3-(4-環丁基-3-氟-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0877】 在密封且充滿 Ar 的管中，將溴環丁烷 (CAS RN: 4399-47-7; 220.96 µL, 2.35 mmol)、3-(4-溴-3-氟-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 2222938-11-4; 327 mg, 0.782 mmol)、二氯鎳;1,2-二甲氧基乙烷 (17.19 mg, 0.078 mmol)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽 (8.78 mg, 0.008 mmol) 及 4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (21. mg, 0.078 mmol) 合併，然後將混合物懸浮在乙二醇二甲醚 (7 mL) 中，然後添加雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基矽烷 (241.37 µL, 0.782 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (182.24 µL, 1.56 mmol)。用 Ar 脫氣後，將懸浮液在具有 420 nm 燈 (50% 強度) 的 Penn 光反應器中攪拌 16 小時，然後用甲醇稀釋並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (0.080 g；30.1%)，為無色油狀物。MS (ESI)：m/z = 250.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

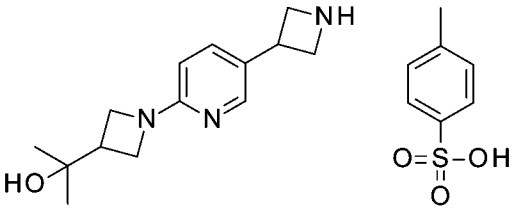
【0878】 *步驟 b) 3-(4-環丁基-3-甲基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0879】 在 Ar 下，向 3-(4-環丁基-3-氟-苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (44 mg, 0.128 mmol) 在 DMSO (0.300 mL) 中之溶液中添加 NaSMe (13.48 mg, 0.192 mmol)，並將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。添加另一批 NaSMe (8.99 mg,

0.128 mmol)，並繼續在 100°C 再攪拌 1 小時。將黃色溶液倒入水及乙酸乙酯中並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水洗滌兩次，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物 (黃色油狀物，50 mg) 溶解在二氯甲烷 (0.300 mL) 中並在冰浴中冷卻。添加 3-氯過苯甲酸 (49.13 mg, 0.285 mmol) 後，將懸浮液在 23°C 攪拌 1 小時。懸浮液用 DCM 及半飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋並分離各層。將水層用 DCM 萃取一次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色膠狀標題化合物 (0.006 g, 12.1%)。MS (ESI)：m/z = 310.1 $[M-C4H8+H]^+$

【0880】 ***實例 B.218***

【0881】 **2-[1-[5-(四氫吖唉-3-基)-2-吡啶基]四氫吖唉-3-基]丙-2-醇;4-甲基苯磺酸**



【0882】 將 3-[6-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.131 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (54.8 mg, 0.288 mmol) 在乙酸乙酯 (0.900 mL) 中之懸浮液在回流下攪拌1 小時，然後蒸發，以得到淺棕色膠狀標題化合物 (0.091 g, 93.9%)。MS (ESI): m/z = 248.1 $[M+H]^+$

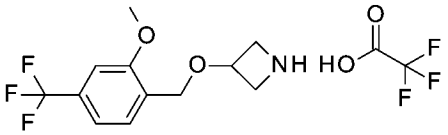
【0883】 *步驟 a) 3-[6-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0884】 在氬氣下向 3-(6-氯-3-吡啶基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (205 mg, 0.763 mmol, CAS RN 870689-19-3) 及 2-(四氫吖唉-3-基)丙-2-醇;鹽酸鹽 (115.67

mg, 0.763 mmol, CAS RN 1357923-33-1) 在三級丁醇 (4.5 mL) 中之懸浮液中添加 x-phos (32.73 mg, 0.069 mmol, CAS RN 564483-18-7)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) 氯仿加合物 (23.69 mg, 0.023 mmol, CAS RN 52522-40-4) 及碳酸銫 (994.16 mg, 3.05 mmol)，並將混合物在微波爐中在 90°C 加熱 3 小時。將混合物過濾，然後將濾液用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺黃色固體狀標題化合物 (0.050 g; 17.1%)。MS (ESI): m/z = 348.2 $[M+H]^+$

【0885】 ***實例 B.223***

【0886】 **3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸**



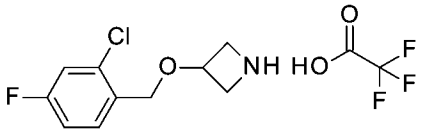
【0887】 向 3-((2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)氧)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (400 mg, 1.11 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中添加 TFA (426 µL, 5.53 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 3 小時，然後蒸發，以得到作為粗產物的標題化合物 (475 mg，定量)，其直接用於下一步驟。MS (ESI): m/z = 262.2 $[M+H]^+$

【0888】 步驟 a) *3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0889】 在 25°C 向 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0; 200 mg, 1.15 mmol) 在乾燥 THF (5 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鉀 (在 THF 中之 1.65 M 溶液) (735 µL, 1.21 mmol)。將反應混合物在該溫度攪拌 15 分鐘，然後用 1-(溴甲基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯 (CAS RN: 886500-59-0；311 mg，1.15 mmol) 處理。將混合物再攪拌 14 小時，並且用 EtOAc 稀釋並用 1 M 水性 $NaHCO_3$ 萃取。收集有機相，並且水相用 EtOAc 反萃取。合併之有機相經

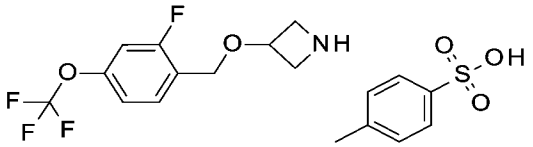
Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到作為粗產物的標題化合物 (401 mg，96% 產率)，其直接用於下一步驟。MS (ESI)：m/z = 306.1 $[M–tBu+H]^+$

【0890】 與實例 B.223 類似，以下建構單元係使用 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0) 及步驟 a) 中之相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.236		3-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸	2-氯-4-氟苄基溴 (CAS RN: 45767-66-6)	216.1 $[M+H]^+$

【0891】 ***實例 B.224***

【0892】 **3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸**



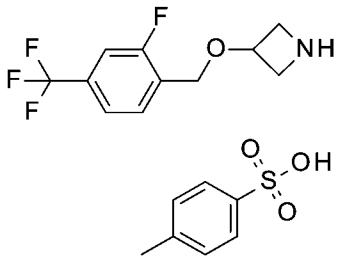
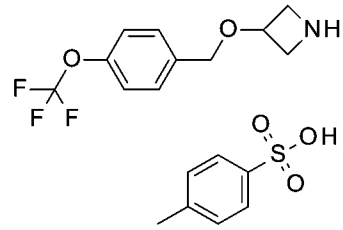
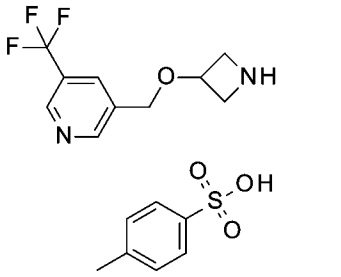
【0893】 在 25°C 向 3-((2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)氧)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.00 g, 5.47 mmol) 在 EtOAc (13 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (1.09 g, 5.75 mmol)。然後將混合物加熱至 80°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (2.14 g，88% 產率)。MS (ESI)：m/z = 266.2 $[M–Tos+H]^+$

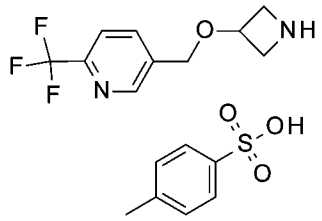
【0894】 步驟 a)：*3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0895】 在 Ar 下，在 25°C 向 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0; 1.00 g, 5.77 mmol) 在乾燥 THF (25 mL) 中之溶液中添加三級丁醇

鉀 (在 THF 中之 1.65 M s溶液) (3.85 mL, 6.35 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用 1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯 (CAS RN: 1240257-47-9；1.58 g，5.77 mmol) 處理。將混合物在該溫度再攪拌 18 小時，用 EtOAc 稀釋，並用 1 M $NaHCO_3$ 萃取。水相用 EtOAc 反萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到黃色黏稠液體狀標題化合物 (2.00 g，93% 產率)。MS (ESI)：m/z = 310.1 $[M–tBu+H]^+$

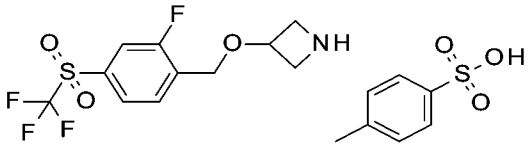
【0896】 與實例 B.224 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.227		3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	1-(氯甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯 (CAS RN: 1000339-60-5)	250.2 $[M–Tos+H]^+$
B.231		4-甲基苯磺酸;3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉	1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯 (CAS RN: 50824-05-0)	248.2 $[M–Tos+H]^+$
B.244		3-(四氫吖唉-3-基氧甲基)-5-(三氟甲基)吡啶；4-甲基苯磺酸	3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶 (CAS RN: 1227574-31-3)	233.4 $[M–Tos+H]^+$

B.247		5-(四氫吖唉-3-基氧甲基)-2-(三氟甲基)吡啶；4-甲基苯磺酸	5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶 (CAS RN: 108274-33-5)	233.1 [M–Tos+H]+

【0897】 ***實例 B.225***

【0898】 **3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸**



【0899】 將對甲苯磺酸 (674.84 mg，3.92 mmol) 及 3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.35 g，3.27 mmol) 在 EtOAc (14 mL) 中的溶液在 80°C 攪拌 12 小時。過濾混合物並乾燥濾餅，製得標題化合物 (915 mg，56% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 314.1 $[M–TsOH+H]^+$

【0900】 步驟 a) *3-[(2-氟-4-碘-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0901】 在 Ar 下，在 25°C 向 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0; 2.92 g, 16.83 mmol) 在 THF (50 mL) 中之溶液中添加 (3.78 g, 33.66 mmol) 及 1-(溴甲基)-2-氟-4-碘-苯 (CAS RN: 85510-81-2; 5.3 g, 16.83 mmol)。將混合物於 30°C 攪拌 12 小時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 及 RP-HPLC 純化，製得標題化合物 (3.0 g，44% 產率)，為無色油狀物。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.51 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (tdd, *J* = 2.0, 4.3, 6.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 1.44 ppm (s, 9H)。

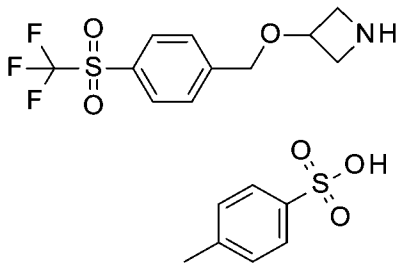
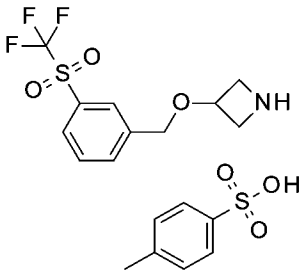
【0902】 步驟 b)：*3-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0903】 兩個批次平行運作。向配備磁力攪拌棒的 40 mL 小瓶中添加三氟甲基氫硫基銀 (769.63 mg，3.68 mmol)、3-[(2-氟-4-碘-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g，2.46 mmol) 及 bpy (383.53 mg，2.46 mmol) 在 ACN (10 mL) 中的溶液，然後在 N_2 氣氛下添加 CuI (467.68 mg，2.46 mmol)。將混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 17 小時。將混合物過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1.68 g，90% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 282.2 $[M–C_5H_8O_2+H]^+$

【0904】 步驟 c)：*3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

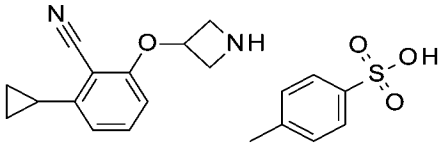
【0905】 在 0°C 向 3-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.58 g，4.14 mmol) 在 1:1:2 1,2-二氯乙烷/ACN/水 (60 mL) 中的溶液中添加高碘酸鈉 (1.77 g，8.29 mmol) 及氯化釕(III) 水合物 (9.34 mg，0.040 mmol)。將混合物在 30°C 攪拌 12 小時，然後用 EtOAc (3x) 萃取。合併的有機層用鹽水 (3x) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1.45 g，85% 產率)，為無色油狀物。MS (ESI)：m/z = 258.2 $[M–C_4H_8+H]^+$

【0906】 與實例 B.225 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.232		4-甲基苯磺酸；3-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉	1-(溴甲基)-4-碘苯 (CAS RN: 16004-15-2)	295.7 [M–Tos+H]+
B.237		4-甲基苯磺酸；3-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉	3-碘苄基溴 (CAS RN：49617-83-6)	296.3 [M–Tos+H]+

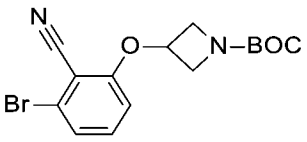
【0907】 ***實例 B.226***

【0908】 **2-(四氫吖唉-3-基氧)-6-環丙基-苄腈；4-甲基苯磺酸**



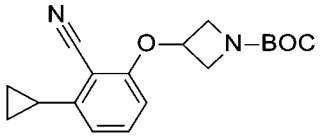
【0909】 向 3-(2-氰基-3-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (220 mg，700 µmol) 在 EtOAc (1.67 mL) 中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (140 mg，735 µmol)。將反應混合物回流 (80°C) 16 小時，然後冷卻並蒸發，製得標題化合物 (268 mg，94% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 215.1 [M–TsOH+H]+

【0910】 步驟 a) *3-(3-溴-2-氰基-苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*



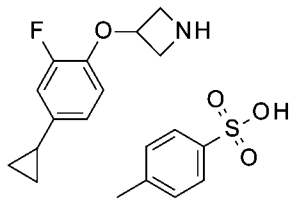
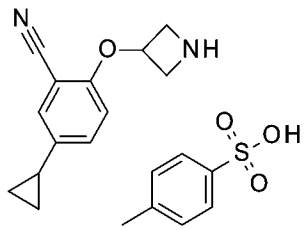
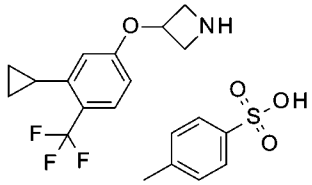
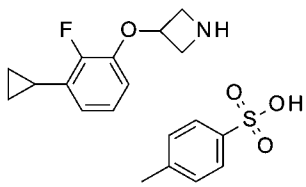
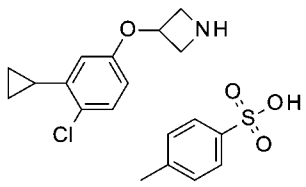
【0911】將 2-溴-6-羥基苄腈溶液 (CAS RN：73289-85-7；450 mg，2.27 mmol) 及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0；394 mg，2.27 mmol) 在乾燥甲苯 (7.1 mL) 中的溶液用 Ar 噴射，然後用 (三丁基亞膦基)乙腈 (918 µL，3.41 mmol) 處理。將混合物在 100°C 攪拌 2 小時，然後用 EtOAc 稀釋並用 1M $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。收集有機相，且水相用 EtOAc 反萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (488 mg，58% 產率)，為淺棕色粘稠油狀物。MS (ESI)：m/z = 299.0 $[M–tBu+H]^+$

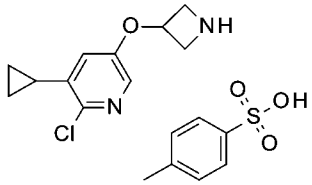
【0912】步驟 b)：*3-(2-氰基-3-環丙基-苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*



【0913】將 3-(3-溴-2-氰基苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (488 mg，1.38 mmol) 在 10:1 1,4-二噁烷/水 (10 mL) 中的溶液用環丙基硼酸 (178 mg，2.07 mmol) 及 K_2CO_3 (382 mg，2.76 mmol) 於 23°C 在 Ar 下處理。用 Ar 噴射混合物，然後用雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (97 mg，138 µmol) 處理。將混合物加熱至 90°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後冷卻並用 EtOAc 稀釋。混合物用水洗滌，有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (220 mg，48% 產率)，為無色粘稠油狀物。MS (ESI)：m/z = 259.2 $[M–tBu+H]^+$

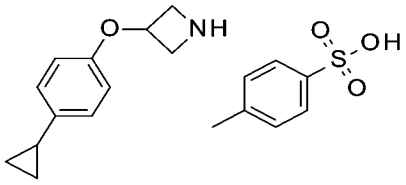
【0914】與實例 B.226 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.229		3-(4-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉；4-甲基苯磺酸	4-溴-2-氟苯酚 (CAS RN：2105-94-4)	208.1 [M–Tos+H]$^+$
B.233		2-(四氫吖唉-3-基氧)-5-環丙基-苄腈；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-羥基苄腈 (CAS RN：40530-18-5)	215.2 [M–Tos+H]$^+$
B.235		3-[3-環丙基-4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸	3-溴-4-(三氟甲基)苯酚 (CAS RN：1214385-56-4)	258.2 [M–Tos+H]$^+$
B.238		3-(3-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉；4-甲基苯磺酸	3-溴-2-氟苯酚 (CAS RN：156682-53-0)	208.1 [M–Tos+H]$^+$
B.240		3-(4-氯-3-環丙基-苯氧基)四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	3-溴-4-氯苯酚 (CAS RN: 13659-24-0)	224.1 [M–Tos+H]$^+$

B.243		5-(四氫吖唉-3-基氧)-2-氯-3-環丙基-吡啶；4-甲基苯磺酸	5-溴-6-氯吡啶-3-醇 (CAS RN：130115-85-4)	225.1 [M–Tos+H]$^+$

【0915】 ***實例 B.228***

【0916】 **3-(4-環己基苯氧基)四氫吖唉；4-甲基苯磺酸**

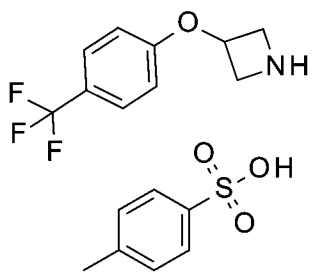


【0917】 在 23°C 向 3-(4-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (179 mg，619 µmol) 在 EtOAc (1.47 mL) 中的溶液中添加 4-甲基苯磺酸一水合物 (124 mg，650 µmol)。將反應混合物在 80°C 回流 16 小時，然後冷卻並蒸發，製得標題化合物 (220 mg，94% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 190.1 [M–TsOH+H]$^+$

【0918】 步驟 a)：*3-(4-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

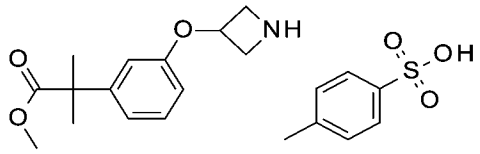
【0919】 將 4-環丙基苯酚 (CAS RN：10292-61-2；150 mg，1.12 mmol) 及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0；194 mg，1.12 mmol) 在乾燥甲苯 (3.49 mL) 中的溶液在 23°C 用 Ar 噴射。添加 (三丁基亞膦基)乙腈 (452 µL，1.68 mmol)，將混合物在 100°C 攪拌 2 小時，然後冷卻，用 EtOAc 稀釋，並用 1 M $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。收集有機相，且水相用 EtOAc 反萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (179 mg，53% 產率)，為無色粘稠油狀物。MS (ESI)：m/z = 234.2 [M–*t*Bu+H]$^+$

【0920】 與實例 B.228 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.239		4-甲基苯磺酸；3-[4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉	4-(三氟甲基)苯酚 (CAS RN: 402-45-9)	218.1 [M–Tos+H]$^+$

【0921】 ***實例 B.234***

【0922】 **2-[3-(四氫吖唉-3-基氧)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯；4-甲基苯磺酸**



【0923】 將 3-[3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧-乙基)苯氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.0 g，5.72 mmol) 及對甲苯磺酸 (1182.76 mg，6.87 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中的溶液在 80°C 攪拌 12 小時。過濾混合物，並且結晶固體用 EtOAc (10 mL) 洗滌並乾燥，製得標題化合物 (2327 mg，95.6% 產率)，為灰色固體。MS (ESI)：m/z = 250.4 [M–TsOH+H]$^+$

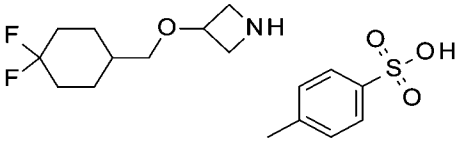
【0924】 步驟 a)：*3-[3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧-乙基)苯氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0925】 向 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸甲酯 (CAS RN: 251458-15-8; 5.0 g, 19.45 mmol)、3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0; 3.4 g, 19.45 mmol) 及 K_3PO_4 (8.25 g, 38.89 mmol) 在甲苯 (100 mL) 中之混合物中，在 23°C 在 N_2 下添加 tBuXphos-G3-Pd (772.37 mg, 0.970 mmol)。將混合物在 110°C

攪拌 12 小時，然後冷卻，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (4.10 g，60.34% 產率)，為淺黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 250.5 $[M-Boc+H]^+$

【0926】 ***實例 B.241***

【0927】 **3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸**

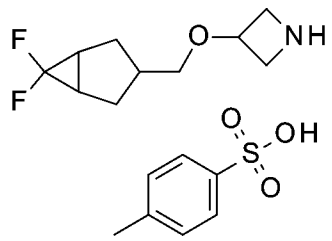
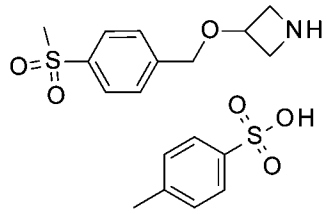
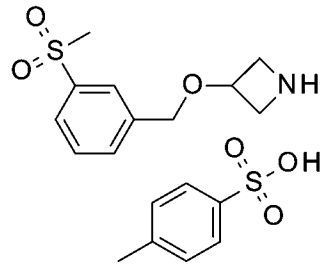
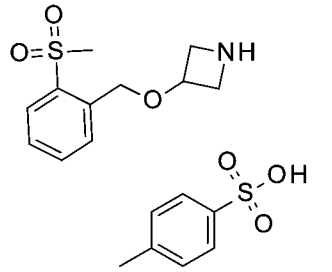


【0928】 向 3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (250 mg, 0.737 mmol) 在乙酸異丙酯 (12 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (154.17 mg, 0.811 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時，然後冷卻並蒸發。與 Et_2O 一起研磨，製得標題化合物 (264 mg，85.43%)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 206.1 $[M+H]^+$

【0929】 步驟 a)：*3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

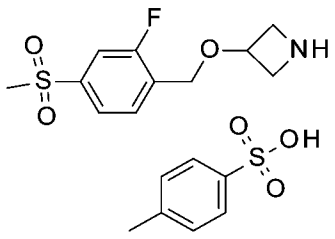
【0930】 向 4-(溴甲基)-1,1-二氟-環己烷 (CAS RN: 858121-94-5; 1.75 g, 8.21 mmol) 及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 141699-55-0; 1.49 g, 8.62 mmol) 在 THF (12 mL) 中之溶液中添加四丁基氯化銨 (114.14 mg, 0.411 mmol) 及 10 M NaOH (2.35 mL, 24.64 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 6 小時。添加檸檬酸 10%。將反應混合物倒入 EtOAc 中。有機層以水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (229 mg, 8.22%)。MS (ESI)：m/z = 250.1 $[M+H-Buten]^+$

【0931】 與實例 B.241 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：141699-55-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.242		3-[(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]己基)甲氧基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	3-(溴甲基)-6,6-二氟-雙環[3.1.0]己烷 (CAS RN: 1393569-74-8)	204.0 $[M+H]^+$
B.248		3-[(4-甲基磷醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	1-(氯甲基)-4-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 51419-59-1)	242.1 $[M+H]^+$
B.249		4-甲基苯磺酸;3-[(3-甲磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉	1-(溴甲基)-3-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 82657-76-9)	242.0 $[M+H]^+$
B.250		4-甲基苯磺酸;3-[(2-甲磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉	1-(溴甲基)-2-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 82657-74-7)	242.1 $[M+H]^+$

【0932】 ***實例 B.245***

【0933】 **3-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲氧基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸**



【0934】將 PTSA (1.08 g，5.66 mmol) 溶解在乙酸異丙酯 (10 mL) 中並加熱至 80°C。在 80°C 將 3-(2-氟-4-甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.85 g，5.15 mmol) 在乙酸異丙酯 (10 mL) 中的溶液添加到反應混合物中。將混合物在該溫度攪拌 1.5 小時，然後冷卻至 0°C 並經燒結玻璃過濾，洗滌 (2× 乙酸異丙酯) 並乾燥，製得標題化合物 (1.76 g，71.32%)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 260.2 $[M+H]^+$

【0935】步驟 a)：*1-(氯甲基)-2-氟-4-甲基磺醯基-苯*

【0936】將 $SOCl_2$ (1.64 g，1.01mL，13.81 mmol) 及四丁基氯化銨 (72.13 mg，0.260 mmol) 在 DCM (10 mL) 中的溶液加熱至 45°C 並在該溫度攪拌 5 分鐘，然後用 (2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲醇 (CAS RN：1461702-87-3；1.06 g，5.19 mmol) 處理。將混合物在 45°C 再攪拌 2.5 小時，然後冷卻至 0°C 並用 10 mL 水淬滅。將所得溶液在 23°C 攪拌 10 分鐘，然後傾入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中 (強烈的氣體釋放)。將混合物傾入 DCM 中，並且有機層用水及鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (1.14 g，88.78%)，為粗製黃色固體，其直接用於下一步。

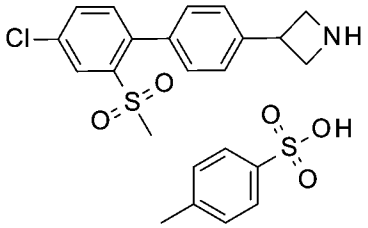
【0937】步驟 b)：*3-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0938】在 23°C 向 3-羥基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (886.82 mg，5.12 mmol) 及四丁基氯化銨 (71.15 mg，0.256 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液中添加氫氧化鈉 (2.19 g，1.67 mL，15.36 mmol)。將混合物加熱至 60°C 並添加 1-(氯甲基)-2-氟-4-甲基磺醯基-苯 (1.14 g，5.12 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液。將混合物在 60°C 攪拌 1.5 小時，然後冷卻並用 20% 檸檬酸 (pH 8) 處理。將混合

物傾入 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (1.85 g，90.48%)，為黃色粘稠油狀物。MS (ESI): m/z = 304.2 $[M+H]^+$

【0939】 ***實例 B.251***

【0940】 **3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸**



【0941】 將 3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (100.0 g，237 mmol) 及 PTSA (44.89 g，260.7 mmol) 在 EtOAc (1.7 L) 中的溶液在 80°C 攪拌 12 小時，然後過濾。濾餅用 EtOAc (1 L) 洗滌並真空乾燥，製得標題化合物 (54 g，70.8% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 322.1 $[M–TsOH+H]^+$

【0942】 步驟 a)：*3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0943】 向 4-溴苯基硼酸 (CAS RN：5467-74-3；200.04 g，996.08 mmol) 及 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：254454-54-1；141.0 g，498.04 mmol) 在 2-丙醇 (500 mL) 中的混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己烷-1-醇 (3.44 g，29.88 mmol) 基碘化鎳(II) (9.34 g，29.88 mmol)。在 N_2 下並保持溫度低於 30°C，將雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉在 THF (1 L，1000 mmol) 中的混合物緩慢添加到反應混合物中。將所得混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物傾倒在 H_2O (3 L) 及 EtOAc (3 L) 上，並分離各層。將水層用 EtOAc (2x 2 L) 萃取兩次。將合併的有機層蒸發並藉由 FC

(SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (140 g，90.04% 產率)，為灰白色油狀物。MS (ESI)：m/z = 256.1 $[M–tBu+H]^+$

【0944】 步驟 b)：*3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0945】 向 3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (80.0 g，256.25 mmol)、4-氯-2-氟苯基硼酸 (89.36 g，512.49 mmol) 及 Na_2CO_3 (54.32 g，512.49 mmol) 在 1,4-二喁烷 (1.6 L mL) 及水 (160 mL) 中的溶液中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9.37 g，12.81 mmol)。然後將混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 12 小時，然後過濾。蒸發濾液，並且殘餘物用水 (2 L) 處理，用 DCM (3x 2 L) 萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。在 25°C 與 PE (300 mL) 一起研磨，製得標題化合物 (50 g, 53.93% 產率)。MS (ESI)：m/z = 306.1 $[M–tBu+H]^+$

【0946】 步驟 c)：*3-[4-(4-氯-2-甲基氫硫基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

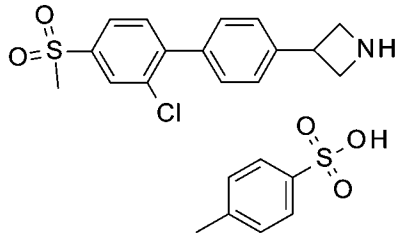
【0947】 在 0°C 向 3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150.0 g，414.55 mmol) 在 DMSO (1.5 L) 中的溶液中添加 NaSMe (63.14 g，900.82 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時，然後傾入水 (5 L) 中。水層用 EtOAc 83x 3 L) 萃取，並傾入飽和 $NaClO_4$ 水溶液中。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (130 g，80.42% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 334.1 $[M–tBu+H]^+$

【0948】 步驟 d)：*3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0949】 在 25°C 向 3-[4-(4-氯-2-甲基氫硫基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (130.0 g，333.38 mmol) 在 DCM (1.3 L) 中的溶液中緩慢添加 3-氯過氧苯甲酸 (172.6 g，1000 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 4 小時，然後用飽和 Na_2SO_3 水溶液 (3x 2 L)洗滌。水層用 EtOAc 3x 3 L) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (100 g，71.1% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 365.8 $[M–tBu+H]^+$

【0950】 ***實例 B.252***

【0951】 **3-[4-(2-氯-4-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸**



【0952】 向 3-[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.03 g, 2.32 mmol) 在 EtOAc (6 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸酸一水合物 (551.41 mg, 2.9 mmol)，並將懸浮液在回流下攪拌 1 小時。冷卻後，將懸浮液過濾。濾餅用少量 EtOAc 洗滌並乾燥，以得到黃色固體狀標題化合物 (0.940 g; 82.0%)。MS (ESI): m/z = 322.1 $[M+H]^+$。

【0953】 步驟 a)：*3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0954】 向 4-溴苯基硼酸 (CAS RN：5467-74-3；200.04 g，996.08 mmol) 及 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：254454-54-1；141.0 g，498.04 mmol) 在 2-丙醇 (500 mL) 中的混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己烷-1-醇 (3.44 g，29.88 mmol) 基碘化鎳(II) (9.34 g，29.88 mmol)。在 N_2 下並保持溫度低於 30°C，將雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉在 THF (1 L，1000 mmol) 中的混合物緩

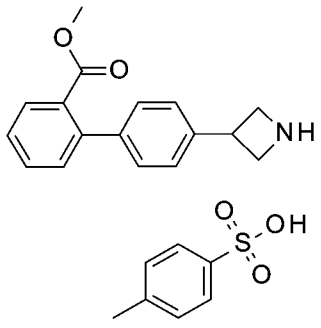
慢添加到反應混合物中。將所得混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物傾倒在 H_2O (3 L) 及 EtOAc (3 L) 上，並分離各層。將水層用 EtOAc (2x 2 L) 萃取兩次。將合併的有機層蒸發並藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (140 g，90.04% 產率)，為灰白色油狀物。MS (ESI)：m/z = 256.1 $[M–t\text{Bu}+H]^+$

【0955】 步驟 b)：*3-[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0956】 將 2-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (829.55 mg, 2.62 mmol)、3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (818 mg, 2.62 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (15.14 mg, 0.013 mmol) 及 K_2CO_3 (1.81 g, 13.1 mmol) 在 THF (10 mL) 及水 (1 mL) 中之懸浮液在 Ar 下在 110°C 在 MW 中加熱 30 分鐘。將混合物倒在水及 EtOAc 上，並分離各層。水層用 EtOAC (2x) 萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1.03 g；88.5%)，為無色油狀物。MS (ESI)：m/z = 366.1 $[M–t\text{Bu}+H]^+$

【0957】 ***實例 B.253***

【0958】 **2-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]苯甲酸甲酯;4-甲基苯磺酸**



【0959】將 3-[4-(2-甲氧基羰基苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (500.0 mg, 1.36 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (517.69 mg, 2.72 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液在 70°C 攪拌 3 小時，然後蒸發。與 TBME/Et_2O (1:1, 50 mL) 一起研磨，得到白色固體狀標題化合物 (524 mg，83.23% 產率)。MS (ESI): m/z = 268.2 $[M+H]^+$

【0960】步驟 a)：*3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0961】向 4-溴苯基硼酸 (CAS RN：5467-74-3；200.04 g，996.08 mmol) 及 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：254454-54-1；141.0 g，498.04 mmol) 在 2-丙醇 (500 mL) 中的混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己烷-1-醇 (3.44 g，29.88 mmol) 基碘化鎳(II) (9.34 g，29.88 mmol)。在 N_2 下並保持溫度低於 30°C，將雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉在 THF (1 L，1000 mmol) 中的混合物緩慢添加到反應混合物中。將所得混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物傾倒在 H_2O (3 L) 及 EtOAc (3 L) 上，並分離各層。將水層用 EtOAc (2x 2 L) 萃取兩次。將合併之有機層蒸發並藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，以得到灰白色油狀標題化合物 (140 g，448.43 mmol，90.04% 產率)。MS (ESI)：m/z = 256.1 $[M–t\text{Bu}+H]^+$

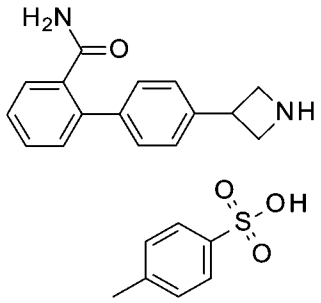
【0962】步驟 b)：*3-[4-(2-甲氧基羰基苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0963】將 3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，6.73 mmol)、2-甲氧基羰基苯基硼酸 (1.69 g，9.42 mmol) 及碳酸銫 (3.29 g，10.09 mmol) 在 1,4-二噁烷 (55 mL) 及水 (3 mL) 中的溶液用氬氣噴射 5 分鐘，然後用 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯二氯甲烷錯合物 (439.1 mg，0.540 mmol) 處

理。將混合物在 95°C 攪拌 18 小時，然後冷卻，經二氧化矽過濾，並用 1,4-二噁烷洗滌。將濾液蒸發並藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (1.1 g，mmol，42.28% 產率)。MS (ESI)：m/z = 312.1 $[M–tBu+H]^+$

【0964】 ***實例 B.254***

【0965】 **2-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]苯甲醯胺；4-甲基苯磺酸**



【0966】 將 3-[4-(2-胺甲醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (350.0 mg，0.990 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (377.82 mg，1.99 mmol) 在 EtOAc (30 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 3 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (166.7 mg，38.75% 產率)，為黃色粘稠油狀物。MS (ESI): m/z = 253.2 $[M+H]^+$

【0967】 步驟 a)：*3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0968】 向 4-溴苯基硼酸 (CAS RN：5467-74-3；200.04 g，996.08 mmol) 及 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：254454-54-1；141.0 g，498.04 mmol) 在 2-丙醇 (500 mL) 中的混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己烷-1-醇 (3.44 g，29.88 mmol) 基碘化鎳(II) (9.34 g，29.88 mmol)。在 N_2 下並保持溫度低於 30°C，將雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉在 THF (1 L，1000 mmol) 中的混合物緩慢添加到反應混合物中。將所得混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物傾倒在 H_2O (3 L) 及 EtOAc (3 L) 上，並

分離各層。將水層用 EtOAc (2x 2 L) 萃取兩次。將合併之有機層蒸發並藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，以得到灰白色油狀標題化合物 (140 g，448.43 mmol，90.04% 產率)。MS (ESI)：m/z = 256.1 $[M–tBu+H]^+$

【0969】 步驟 b)：*3-[4-(2-甲氧基羰基苯基)苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【0970】 將 3-(4-溴苯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，6.73 mmol)、2-甲氧基羰基苯基硼酸 (1.69 g，9.42 mmol) 及碳酸銫 (3.29 g，10.09 mmol) 在 1,4-二噁烷 (55 mL) 及水 (3 mL) 中的溶液用氬氣噴射 5 分鐘，然後用 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯二氯甲烷錯合物 (439.1 mg，0.540 mmol) 處理。將混合物在 95°C 攪拌 18 小時，然後冷卻，經二氧化矽過濾，並用 1,4-二噁烷洗滌。將濾液蒸發並藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (1.1 g，mmol，42.28% 產率)。MS (ESI)：m/z = 312.1 $[M–tBu+H]^+$

【0971】 步驟 c)：*2-[4-(1-三級丁氧羰基四氫吖啶-3-基)苯基]苯甲酸*

【0972】 向 3-[4-(2-甲氧基羰基苯基)苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (600.0 mg，1.63 mmol) 在 4:4:1 THF/MeOH/水 (22.5 mL) 中的溶液中添加氫氧化鋰一水合物 (342.59 mg，8.16 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 18 小時，然後蒸發並用檸檬酸飽和溶液酸化至 pH 4。將所得懸浮液攪拌 30 分鐘並過濾。將濾餅用水洗滌並乾燥，製得標題化合物 (350 mg，57.62%)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 352.2 $[M–H]^-$

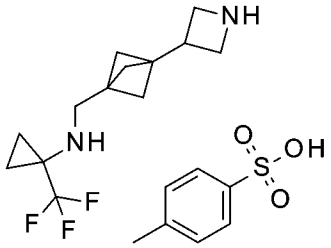
【0973】 步驟 d)：*3-[4-(2-胺甲醯基苯基)苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【0974】 將 2-[4-(1-三級丁氧基羰基四氫吖啶-3-基)苯基]苯甲酸 (400.0 mg，1.13 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液在 23°C 用 CDI (162.15 mg，1.47

mmol) 處理。將混合物在該溫度攪拌 3 小時，然後用氫氧化銨 (3 mL，29% 水溶液) 處理。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發。將殘餘物在 EtOAc (50 mL) 與水 (20 mL) 之間分配。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (350 mg，83.36%)，為白色蠟狀固體。MS (ESI)：m/z = 350.8 $[M–H]^-$

【0975】 ***實例 B.255***

【0976】 **N-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-1-(三氟甲基)環丙胺；4-甲基苯磺酸**



【0977】 將 3-[3-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (380.0 mg，1.05 mmol) 在 EtOAc 中的溶液 (25 mL) 用對甲苯磺酸一水合物 (441.23 mg，2.32 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 50°C 攪拌 16 小時，然後冷卻至 0°C，持續 1 小時。藉由過濾收集所得沉澱，用 MTBE (2*100 mL) 洗滌兩次，製得標題化合物 (607.1 mg，90.46% 產率)，為淡黃色固體。MS (ESI): m/z = 261.2 $[M+H]^+$

【0978】 步驟 a)：*3-[3-(羥基甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0979】 將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：2227205-20-9；6.0 g，22.45 mmol) 在 THF (70 mL) 中的溶液用硼烷-甲基硫醚錯合物 (4262.87 mg，56.11 mmol) 在 0°C 處理。將混合物攪拌回流 6 小時，然後冷卻至 0°C，用 MeOH (5 mL) 逐滴處理並蒸發。殘餘物用鹽水稀

釋，並用 EtOAc (3 x) 萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (5.4 g，90.22%)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 198.0 $[M–Boc+H]^+$

【0980】 步驟 b)：*3-(3-甲醯基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

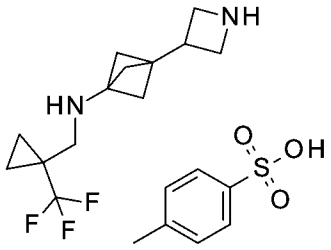
【0981】 在 0°C 向 3-[3-(羥基甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.2 g，4.74 mmol) 在 DCM (50 mL) 中的溶液中添加 DMP (2.4 g，5.68 mmol)。使混合物升溫至 23°C 並在該溫度攪拌 3 小時。將混合物用飽和亞硫酸鈉水溶液 (40 mL) 處理並用 DCM (2x 20 mL) 萃取，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水 (2x 20 mL) 洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物(1.1 g，64.68% 產率)，為無色粘稠油狀物，其直接用於下一步。

【0982】 步驟 c)：*3-[3-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0983】 將 3-(3-甲醯基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.1 g，3.06 mmol) 及 1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (544.46 mg，3.37 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中的溶液在 23°C 攪拌 2 小時，然後用三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.9 g，9.19 mmol) 處理。將混合物在該溫度再攪拌 18 小時，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理。混合物用 DCM 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以製得標題化合物 (380 mg，34.41% 產率)，為無色油狀物。MS (ESI): m/z = 361.2 $[M+H]^+$

【0984】 ***實例 B.256***

【0985】 **3-(四氫吖唉-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]雙環[1.1.1]戊烷-1-胺；4-甲基苯磺酸**



【0986】 將 3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (800.0 mg，2.22 mmol) 在 EtOAc 中的溶液 (50 mL) 用對甲苯磺酸一水合物 (928.91 mg，4.88 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 16 小時，然後冷卻至 0°C，持續 1 小時。過濾沉澱，用 MTBE 洗滌並乾燥，製得標題化合物 (1191 mg，84.26% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 261.2 $[M+H]^+$

【0987】 步驟 a)：*3-[3-(苄氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0988】 將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：2227205-20-9；2.0G，7.48mmol) 及苯甲醇 (1.6 g，14.96 mmol) 在甲苯 (50 mL) 中的溶液用 TEA (3.13 mL，22.45 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 5 分鐘，並添加二苯基膦疊氮化物 (1.69 mL，7.86 mmol)。將混合物在 23°C 再攪拌 15 分鐘，並在 100°C 再攪拌 16 小時。將混合物冷卻，傾入冰冷的水 (50 mL) 中，並用 MTBE 萃取。有機層以水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；己烷/MTBE) 純化，製得標題化合物 (2.35 g，80.11% 產率)，為無色粘稠油狀物。MS (ESI)：m/z = 273.0 $[M–Boc+H]^+$

【0989】 步驟 b)：*3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0990】 向 3-[3-(苄基氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2200.0 mg，5.91 mmol) 在 MeOH (50 mL) 中的溶液中添加鈀 (10% 碳

載) (0.21 mL，0.210 mmol)。將反應混合物在氫氣氛下於 23°C 攪拌 24 小時，然後放回 Ar 下並過濾。蒸發濾液，並將殘餘物與 MTBE (100 mL) 一起研磨。藉由過濾收集沉澱物，製得標題化合物 (600 mg，40.49% 產率)，為白色固體。

MS (ESI): m/z = 239.2 $[M+H]^+$

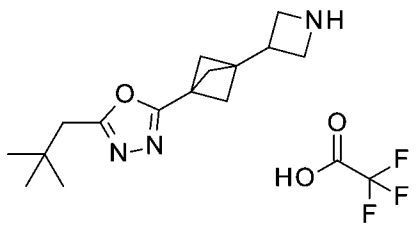
【0991】 步驟 c)：*3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]*

四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯

【0992】 將 3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g，4.2 mmol) 及 1-(三氟甲基)環丙胺甲醛 (521.47 mg，3.78 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中的溶液在 23°C 攪拌 2 小時，然後用三乙醯氧基硼氫化鈉 (2.6 g，12.59 mmol) 處理。將混合物在該溫度再攪拌 18 小時，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理。混合物用 DCM (2x 20 mL) 萃取，並且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；己烷/MTBE) 純化，製得標題化合物 (800 mg，50.26% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 361.2 $[M+H]^+$

【0993】 ***實例 B.257***

【0994】 **2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑;2,2,2-三氟乙酸**



【0995】 在 23°C 向 3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (260 mg, 0.683 mmol) 在 DCM (3 mL) 中之溶液中添

加 TFA (526.42 µL, 6.83 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到標題化合物 (425 mg，定量)。MS (ESI): m/z = 262.2 $[M+H]^+$

【0996】 步驟 a)：*3-[3-[(3,3-二甲基丁醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

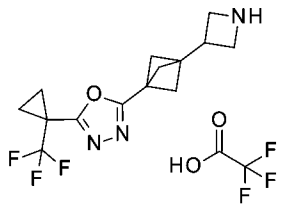
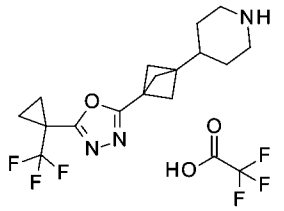
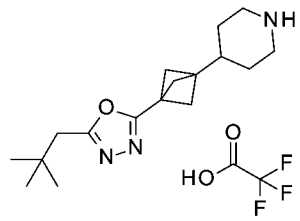
【0997】 將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：2227205-20-9; 250 mg, 0.935 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液用 CDI (159.23 mg, 0.982 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 15 分鐘並在 23°C 再攪拌 45 分鐘，然後用 3,3-二甲基丁醯肼 (133.93 mg, 1.03 mmol) 處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後用 DCM 稀釋。有機層用 1 M Na_2CO_3 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到粗製標題化合物 (375 mg，定量)。MS (ESI)：m/z = 324.2 $[M–t\text{Bu}+H]^+$

【0998】 步驟 b)：*3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【0999】 在 Ar 下，在 23°C 向 3-[3-[(3,3-二甲基丁醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (375 mg, 0.929 mmol) 在 THF (8 mL) 中之溶液中添加 Burgess 試劑 (553.38 mg, 2.32 mmol)。將混合物加熱至 70 °C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後使其在 EtOAc 與 1 M Na_2CO_3 水溶液之間分配。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到標題化合物 (264 mg，75% 產率)。MS (ESI): m/z = 362.3 $[M+H]^+$

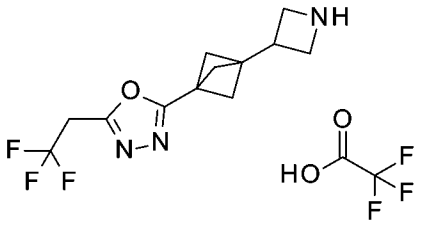
【1000】 與實例 B.257 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS

RN: 1211526-53-2) 或 3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN: 2020070-00-0) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.2		2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑;2,2,2-三氟乙酸	1-(三氟-甲基)環丙烷-1-甲醯肼 (CAS RN: 1016557-86-0)	300.2 $[M+H]^+$
M.18		2-[3-(4-哌啶基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑;2,2,2-三氟乙酸	1-(三氟-甲基)環丙烷-1-甲醯肼 (CAS RN: 1016557-86-0)	328.2 $[M+H]^+$
M.24		2-(2,2-二甲基丙基)-5-[3-(4-哌啶基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-1,3,4-噁二唑;2,2,2-三氟乙酸	3,3-二甲基丁醯肼 (CAS RN: 712303-26-9)	290.3 $[M+H]^+$

【1001】 ***實例 B.258***

【1002】 **2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑；2,2,2-三氟乙酸**



【1003】 在 25°C 向 3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.0 g，5.36 mmol) 在 DCM (200 mL)中的溶液中添加 TFA (2.06 mL，26.78 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發。殘餘物用 TBME (200 mL) 處理，並且過濾所得沉澱，用 TBME (2x 50

mL) 洗滌，乾燥，製得標題化合物 (1.8 g，81.3% 產率)，為淺黃色固體。MS (ESI): m/z = 274.0 $[M+H]^+$

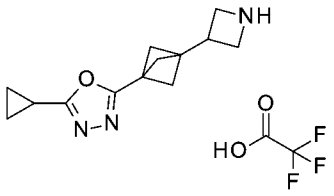
【1004】 步驟 a)：*3-[3-[(3,3,3-三氟丙醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1005】 在攪拌下於 25°C 向 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：1211526-53-2；4.0 g，14.96 mmol) 在 DCM (120 mL) 中的溶液中添加 CDI (2.79 g，17.21 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用 3,3,3-三氟丙醯肼 (CAS RN：934171-99-0；2.23 g，15.71 mmol) 處理。將混合物再攪拌 18 小時，然後用 DCM (150 mL) 稀釋。有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (5.8 g，97.05%)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 390.2 $[M–H]^-$

【1006】 步驟 b)：*3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

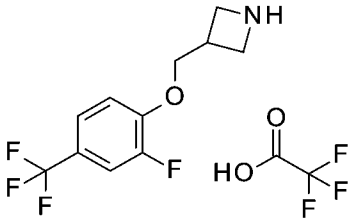
【1007】 在攪拌下向 3-[3-[(3,3,3-三氟丙醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(5.8 g，14.82 mmol) 及 DIPEA (7.74 mL，44.46 mmol) 在 ACN (200 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺醯氯 (3.67 g，19.26 mmol)。將混合物於 50 °C 攪拌 24 小時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/TBME) 純化，製得標題化合物 (4.2 g，72.11% 產率)，為淺棕色固體。MS (ESI)：m/z = 318.0 $[M–tBu+H]^+$

【1008】 與實例 B.258 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-(1-三級丁氧羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：1211526-53-2) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.259		2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-環丙基-1,3,4-噁二唑；2,2,2-三氟乙酸	環丙烷卡肼 (CAS RN：6952-93-8)	232.2 $[M+H]^+$

【1009】 ***實例 B.261***

【1010】 **3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸**



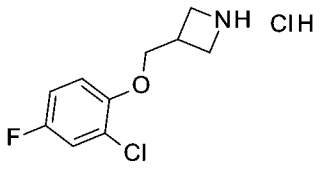
【1011】 將 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (35 mg, 100 µmol) 在 DCM (501 µL) 中之溶液用 TFA (154 µL, 2 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 4 小時，然後蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (40.7 mg，101% 產率)。MS (ESI): m/z = 250.1 $[M+H]^+$

【1012】 步驟 a)：*3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1013】 將 2-氟-4-(三氟甲基)苯酚 (CAS RN: 77227-78-2; 481 mg, 2.67 mmol) 在 DCM (13.4 mL) 中之溶液用 3-(羥基甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 142253-56-3; 500 mg, 2.67 mmol)、三苯基膦 (770 mg, 2.94 mmol) 及 DIAD (594 mg, 571 µl, 2.94 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 16 小時，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 處理。分離各相，並且水層用 DCM (2x) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。將粗殘餘物溶解在

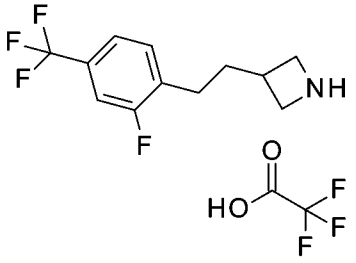
EtOH (6 mL) 中並用氯化鋅 (218 mg, 1.6 mmol) 在 EtOH (2 mL, 0.5 M) 中之均勻溶液處理。將混合物攪拌 30 分鐘，在此期間沉澱出白色固體。將沉澱物濾出並將濾液蒸發。濾液藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (592 mg，60.3% 產率)。MS (ESI)：m/z = 294.0 $[M–tBu+H]^+$

【1014】 與實例 B.261 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 3-(羥基甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 142253-56-3) 產生。亦可用在 1,4-二噁烷中之 4M HCl 進行去保護。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.267		3-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]四氫吖唉;鹽酸鹽	2-氯-4-氟苯酚 (CAS RN: 1996-41-4)	216.1 $[M+H]^+$

【1015】 ***實例 B.263***

【1016】 **3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸**



【1017】 將 3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯乙基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.73 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液用 TFA (1.33 mL, 17.3 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 3 小時，然後蒸發，以得到粗製無色液體狀標題化合物 (732 mg，當量)。MS (ESI): m/z = 248.2 $[M+H]^+$

【1018】 步驟 a)：*(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)膦酸二乙酯*

【1019】 將 1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯 (CAS RN: 239087-07-1; 1.1 g, 4.28 mmol) 在亞磷酸三乙酯 (1.83 mL, 10.7 mmol) 中之溶液在回流下攪拌 3 小時。澄清且無色之混合物藉由 FC (SiO_2；更庚烷/EtOAc) 直接純化，以得到無色油狀標題化合物 (0.833 g; 62%)。MS (ESI): m/z = 315.2 $[M+H]^+$

【1020】 步驟 b)：*(E)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯乙烯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

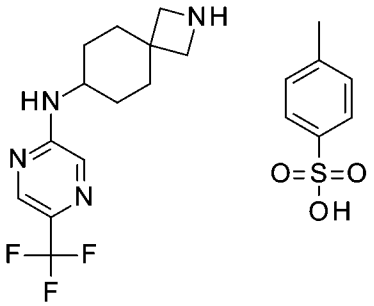
【1021】 將在礦物油中之 55% NaH (122 mg, 2.8 mmol) 在 THF (5mL) 中之懸浮液用 (2-氟-4-(三氟甲基)苄基)膦酸二乙酯 (800 mg, 2.55 mmol) 在 THF (5 mL) 中之溶液在 0°C 逐滴處理。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後在 0°C 逐滴添加至 3-甲醯四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 177947-96-5; 472 mg, 2.55 mmol) 在 THF (2.5 mL) 中之溶液中。將混合物在 0°C 再攪拌 3 小時，然後倒入水及 EtOAc 中。分離各層，並且有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (607 mg，69% 產率)。MS (ESI)：m/z = 290.1 $[M-tBu+H]^+$

【1022】 步驟 c)：*3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯乙基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【1023】 向 (E)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯乙烯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (607 mg, 1.76 mmol) 在 1:1 MeOH/EtOAc (14 mL) 中之溶液中添加 Pd/C 10% (60 mg, 1.76 mmol)。將混合物在 23°C 在 H_2 環境下攪拌 4 小時，然後過濾。將濾液蒸發，以得到無色油狀標題化合物 (0.61 g; 98.0%)。MS (ESI)：m/z = 292.2 $[M-tBu+H]^+$

【1024】 ***實例 B.265***

【1025】 **N-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-7-胺；4-甲基苯磺酸**



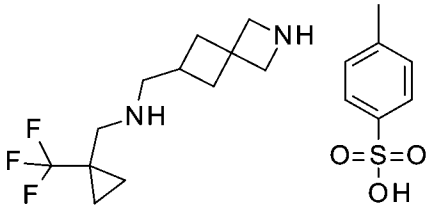
【1026】 向 7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (525 mg, 1.36 mmol) 在乙酸異丙酯 (12 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (568.57 mg, 2.99 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 5 小時，然後蒸發。加入 Et_2O，濾出所得沉澱，用 Et_2O (2x) 洗滌，並乾燥，得到白色固體狀標題化合物 (755 mg, 83.7%)，MS (ESI) m/z = 287.1 $[M+H]^+$

【1027】 步驟 a)：*7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1028】 向 7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1408075-19-3; 1.33 g, 5.53 mmol) 及 DIPEA (1.45 mL, 8.3 mmol) 在 DMSO (10 mL) 中的溶液中，加入 2-氟-5-(三氟甲基)吡啉 (CAS RN: 1220799-65-4；919.06 mg，5.53 mmol) 處理。將混合物在 60 °C 攪拌 5 小時，然後倒入 EtOAc 中。將混合物用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1.66 g，73.75 % 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 331.2 $[M+H\text{-Buten}]^+$

【1029】 ***實例 B.266***

【1030】 **1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]甲胺;4-甲基苯磺酸**



【1031】 將 6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯;4-甲基苯磺酸 (450.0 mg, 0.860 mmol) 在 ACN (15 mL) 中之溶液用 PTSA (328.84 mg, 1.73 mmol) 在 23°C 處理。將反應混合物在 70°C 攪拌 24 小時，然後蒸發。與 i-PrOH 一起研磨，得到白色固體狀標題化合物 (190 mg，37.09% 產率)。MS (ESI): m/z = 249.2 $[M+H]^+$

【1032】 步驟 a)：*6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

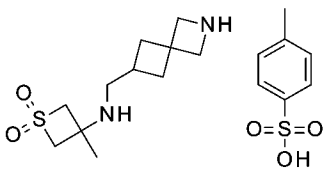
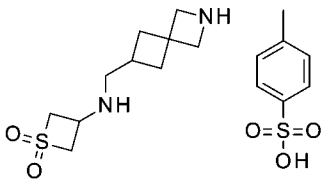
【1033】 向攪拌的 2-三級丁氧羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (CAS RN: 1211526-53-2; 1.0 g, 4.14 mmol) 及 [1-(三氟甲基)環丙基]甲胺;

鹽酸鹽 (CAS RN: 1783418-59-6; 727.7 mg, 4.14 mmol) 在 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (1.89 g, 4.97 mmol) 及 DIPEA (2.53 mL, 14.51 mmol)。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後倒入水中並用 EtOAc (2x 50mL) 萃取。將合併之有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。與 MTBE 一起研磨，得到白色固體狀標題化合物 (1 g，2.76 mmol，63.25% 產率)。MS (ESI)：m/z = 361.0 $[M-H]^-$

【1034】 步驟 b)：*6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

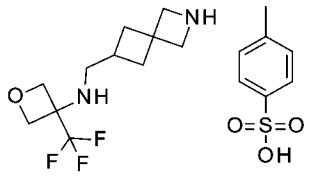
【1035】將 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.0 g, 2.76 mmol) 在 THF (30 mL) 中之溶液用硼烷-甲基硫醚錯合物 (628.9 mg, 8.28 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在回流下攪拌 6 小時，然後冷卻至 0°C，用 MeOH (5 mL) 逐滴處理，並蒸發。殘餘物用鹽水稀釋，並用 EtOAc (3x) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物溶解在 MTBE (30 mL) 中，並添加 PTSA 以將 pH 調節為 4。藉由過濾收集所得沉澱物，以得到白色固體狀標題化合物 (450 mg，29.76% 產率)。MS (ESI): m/z = 349 $[M+H]^+$

【1036】與實例 B.266 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元及 2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (CAS RN: 1211526-53-2) 產生。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.271		3 N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-甲基-1,1-二側氧-硫雜環丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸	3-甲基-1,1-二側氧-硫雜環丁烷-3-胺;鹽酸鹽 (CAS RN: 2225141-46-6)	245.0 $[M+H]^+$
B.276		N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-1,1-二側氧-硫雜環丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸	3-胺基硫雜環丁烷 1,1-二氧化物鹽酸鹽 (CAS RN: 1422344-24-8)	231.4 $[M+H]^+$

【1037】***實例 B.268***

【1038】 **N-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-胺；4-甲基苯磺酸**



【1039】 將 6-[[[3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (270.0 mg，0.770 mmol) 在 4:1 MTBE/ACN (25 mL) 中的溶液用 PTSA (366.45 mg，1.93 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 40°C 攪拌 18 小時，濾出所得沉澱，用 Et_2O 洗滌並乾燥，製得標題化合物 (187.7 mg，38.9% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 251.0 $[M+H]^+$

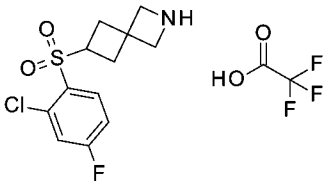
【1040】 步驟 a)：*6-[[[3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1041】 將 3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-胺；鹽酸鹽 (394.07 mg，2 mmol) 在 DCE (15 mL) 中的溶液用 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1440960-67-7；300.0 mg，1.3 mmol) 及 TEA (0.24 mL，1.73 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 10 分鐘，然後用乙酸 (159.94 mg，2.66 mmol) 處理。將混合物再攪拌 60 分鐘，並添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (705.59 mg，3.33 mmol)。將混合物再攪拌 18 小時，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理。混合物用 DCM (2x 50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (390 mg，71.05% 產率)，為淺黃色固體。

MS (ESI): m/z = 351.2 $[M+H]^+$

【1042】 ***實例 B.270***

【1043】 **6-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷;2,2,2-三氟乙酸**



【1044】 將 6-((2-氯-4-氟苯基)磺醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (209mg, 536 μmol) 在 DCM (2 mL) 中之溶液用 TFA (207 μlL, 2.68 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 16 小時，然後蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (195 mg，90.1% 產率)。MS (ESI): m/z = 290.1 $[M+H]^+$

【1045】 步驟 a)：*6-((甲基磺醯基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1046】 向 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1147557-97-8; 1 g, 4.69 mmol) 在乾燥 DCM (11.8 mL) 中之溶液中添加 TEA (1.31 mL, 9.38 mmol)。將混合物冷卻至 0°C，並添加甲磺醯氯 (401 μL, 5.16 mmol)。將混合物於 23°C 攪拌 4 小時，然後用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，與得到橙色固體狀標題化合物 (1.355 g，97.2% 產率)。MS (ESI)：m/z = 236.2 $[M-tBu+H]^+$

【1047】 步驟 b)：*6-((2-氯-4-氟苯基)硫基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1048】 將 6-((甲基磺醯基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (537.5 mg, 1.84 mmol) 在 DMF (7 mL) 中之溶液用 2-氯-4-氟苯硫酚 (250mg, 1.54 mmol) 及 K_2CO_3 (425 mg, 3.07 mmol) 在 23°C 在 Ar 下處理。將混合物加熱至 80°C 並在該溫度攪拌 4 小時，然後冷卻，用 EtOAc (20 mL) 稀釋，並用水 (2x 40 mL) 及鹽水 (1x 40 mL) 洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC

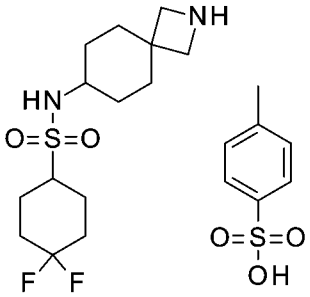
(SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (218 mg，37.6% 產率)。MS (ESI)：m/z = 302.1 $[M-tBu+H]^+$

【1049】 步驟 c)：*6-((2-氯-4-氟苯基)磺醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1050】 將 6-((2-氯-4-氟苯基)硫基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (218mg, 609 μmol) 在 DCM (8 mL) 中在之溶液分批用 mCPBA (315 mg, 1.28 mmol) 在 10°C 至 12°C 處理。移除冷卻浴，並將濕物質在 20°C 攪拌 3 小時，然後用 DCM 稀釋。有機層用 5% $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (209.0 mg，88% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 334.0 $[M-tBu+H]^+$

【1051】 ***實例 B.272***

【1052】 **N-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4,4-二氟-環己烷磺醯胺;4-甲基苯磺酸**



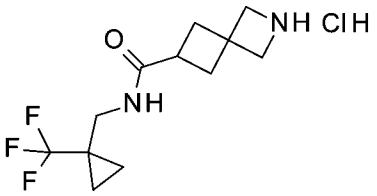
【1053】 向 7-[(4,4-二氟環己基)磺醯基胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (310 mg, 0.734 mmol) 在乙酸異丙酯 (2 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 中之懸浮液中添加 PTSA (209.34 mg, 1.1 mmol)。將混合物在 100 °C 攪拌 6 小時，然後冷卻並蒸發。殘餘物用 Et_2O 處理，並且將所得沉澱物濾出，用 Et_2O 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (335 mg，87.7% 產率)。MS (ESI): m/z = 323.1 $[M+H]^+$

【1054】 步驟 a)：*7-[(4,4-二氟環己基)磺醯基胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1055】 在 0°C 向 7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1408075-19-3; 0.250 g, 1.04 mmol) 及 DIPEA (272.5 µL, 1.56 mmol) 在 DCM (4.29 mL) 中之溶液中添加 4,4-二氟環己烷磺醯氯 (CAS RN: 1196154-77-4; 227.44 mg, 1.04 mmol)。將混合物升溫至 23°C 並在該溫度攪拌 15 小時，然後用 1:1 DCM/Et_2O (10 mL) 稀釋。將所得懸浮液濾出，用 Et_2O (2x) 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (316 mg，68.3% 產率)。MS (ESI)：m/z = 367.2 $[M+H–Buten]^+$

【1056】 ***實例 B.273***

【1057】 **N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺;鹽酸鹽**



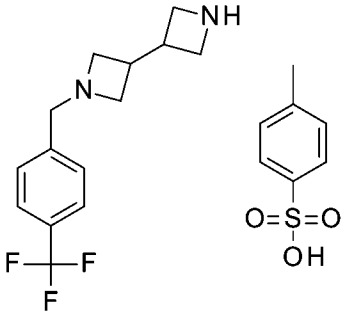
【1058】 向 6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸苄酯 (500.0 mg, 1.26 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 10% Pd/C (0.04 mL, 0.380 mmol)。將混合物在 23°C 在氫氣環境下攪拌 48 小時。藉由過濾去除固體，並將濾液蒸發。將殘餘物溶解在 THF (10 mL) 中並用 HCl 在 1,4-二噁烷中之飽和溶液處理，並在 23°C 攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集沉澱物，以得到白色固體狀標題化合物 (140.8 mg，37.37% 產率)。MS (ESI): m/z = 263.2 $[M+H]^+$

【1059】 步驟 a)：*7-[(4,4-二氟環己基)磺醯基胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸苄酯*

【1060】 向攪拌的 2-苄氧羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (CAS RN: 1291487-33-6; 550.0 mg, 2 mmol) 及 [1-(三氟甲基)環丙基]甲胺;鹽酸鹽 (CAS RN: 1783418-59-6; 350.78 mg, 2 mmol) 在 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 HATU (987.52 mg，2.6 mmol，1.3 當量) 及 TEA (0.97 mL, 6.99 mmol)。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後倒在水上並用 EtOAc (2x 50 mL) 萃取。合併之有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。與 50 mL 的 MTBE 一起研磨，得到白色固體狀標題化合物 (600 mg，75.76% 產率)。MS (ESI): m/z = 397.2 $[M+H]^+$

【1061】 ***實例 B.274***

【1062】 **3-(四氫吖唉-3-基)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸**



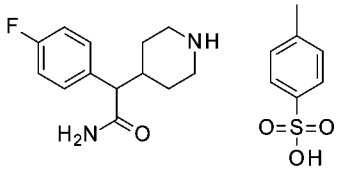
【1063】 向 3-[1-[4-(三氟甲基)苄基]四氫吖唉-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (220 mg, 0.594 mmol) 在乙酸異丙酯 (5 mL) 中之溶液中添加 PTSA (248.55 mg, 1.31 mmol)。將混合物在 80°C 加熱 5 小時，然後冷卻並濾出。白色沉澱物用 Et_2O (2x) 洗滌且乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (331 mg, 86.13%)。MS (ESI): m/z = 271.1 $[M+H]^+$

【1064】步驟 a)：*3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1065】向 4-(三氟甲基)苯甲醛 (CAS RN: 455-19-6; 246.06 mg, 1.41 mmol) 及 3-(四氫吖唉-3-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 2007910-70-3; 0.300 g, 1.41 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (2.5 mL) 中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (329.46 mg, 1.55 mmol) 及乙酸 (161.79 µL, 2.83 mmol)。將混合物在 23°C 攪拌 2 小時，然後用 EtOAc/THF 2:1 稀釋。混合物用飽和水性 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 純化，得到無色油狀標題化合物 (223 mg，40.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 371.2 $[M+H]^+$

【1066】***實例 B.275***

【1067】**2-(4-氟苯基)-2-(4-哌啶基)乙醯胺；4-甲基苯磺酸**



【1068】在攪拌下將 PTSA (267.17 mg，1.4 mmol) 添加到 4-[2-胺基-1-(4-氟苯基)-2-側氧-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (450.0 mg，1.34 mmol) 在 EtOAc (40 mL) 中的溶液中。將混合物在 70°C 加熱 16 小時，然後冷卻並蒸發。與 MTBE 一起研磨製得標題化合物 (340.2 mg，61.57% 產率)，為淺棕色固體。MS (ESI): m/z = 237.2 $[M+H]^+$

【1069】步驟 a)：*4-[氰基-(4-氟苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

【1070】在 23°C 向 2-(4-氟苯基)乙腈溶液 (CAS RN: 459-22-3; 888 µL, 7.4 mmol) 在 EtOH (37 mL) 中之溶液中添加乙醇鈉 (604 mg，8.88 mmol)。將混合

物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用 4-側氧哌啶-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 79099-07-3; 1.47 g, 7.4 mmol) 在 EtOH (37 mL) 中之溶液逐滴處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後傾入飽和 NH_4Cl 水溶液及 EtOAc中。分離各層，並將水層用 EtOAc (2x) 萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (2.32 g，99.1% 產率)，為無色固體。MS (ESI)：m/z = 261.2 $[M–C_4H_8+H]^+$

【1071】 步驟 b)：*4-[氰基-(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

【1072】 將 4-(氰基(4-氟苯基)亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (526 mg，1.66 mmol) 在 1:1 MeOH/EtOAc (10 mL) 中的溶液用 Pd/C 10% (106.2 mg，100 µmol) 在 23°C 處理。將混合物在 1.3 bar 氫氣氛下攪拌 18 小時，然後過濾。蒸發濾液。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (0.415 g；78.4% 產率)，為無色膠狀物。MS (ESI): m/z = 263.2 $[M+H]^+$

【1073】 步驟c)：*2-(4-氟苯基)-2-(4-哌啶基)乙酸*

【1074】 將 4-(氰基(4-氟苯基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (555 mg，1.74 mmol) 在 HBr 48% 水溶液 (5.55 mL，49.1 mmol) 中的溶液攪拌回流 4.5 小時，然後蒸發。將殘餘物懸浮在 2-丙醇 (2 mL) 中，均質化並過濾。濾餅用 2-丙醇 (3x 1mL) 洗滌三次。將母液完全蒸發並在高真空下在 P_2O_5 存在下乾燥2小時，製得標題化合物 (0.535 g；96.5% 產率)，為淺棕色固體。MS (ESI)：m/z = 238.2 $[M–HBr+H]^+$

【1075】 步驟 d)：*2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-2-(4-氟苯基)乙酸*

【1076】 向 2-(4-氟苯基)-2-(哌啶-4-基)乙酸氫溴酸鹽 (535 mg，1.55 mmol) 在 1 M NaOH (3.09 mL，3.09 mmol) 中的混濁溶液中逐滴添加 Boc_2O (391 µL，

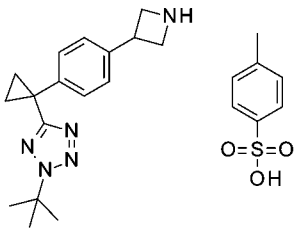
1.68 mmol) 在 DME (5 mL) 中的溶液。將混合物於 23°C 攪拌 3 小時，然後蒸發。將殘餘物吸收在 1.2 mL 10%檸檬酸水溶液 (pH 約 4) 及乙酸乙酯中，並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取一次。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (0.520 g，99.6% 產率)，為淺棕色固體。MS (ESI)：m/z = 336.3 $[M–H]^-$

【1077】 步驟 e)：*4-[2-胺基-1-(4-氟苯基)-2-側氧-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

【1078】 將 2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)-2-(4-氟苯基)乙酸 (2.0 g，5.93 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液用 CDI (1.44 g，8.89 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用氨 (25% 水溶液) (1.01 g，59.28 mmol) 逐滴處理。將混合物再攪拌 16 小時，然後用 EtOAc (40 mL) 稀釋並用水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，製得標題化合物 (1.9 g，90.52%)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 237.2 $[M–Boc+H]^+$

【1079】 ***實例 B.277***

【1080】 **5-[1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]環丙基]-2-三級丁基-四唑;4-甲基苯磺酸**



【1081】 向 3-[4-[1-(2H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1900.0 mg, 5.57 mmol) (80% 純度) 在 EtOAc (30 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (1149.98 mg, 6.68 mmol)。將混合物於 50 °C 攪拌 12 小時，然後蒸

發。藉由 RP-HPLC 純化，得到標題化合物，其為該去保護反應期間的意外副產物 (20.9 mg，0.56% 產率)。MS (ESI): m/z = 298.2 $[M+H]^+$

【1082】 步驟 a)：*3-[4-(1-氰基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

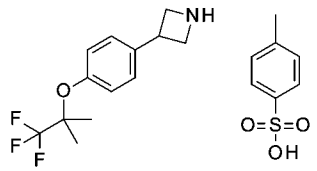
【1083】 將 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1064194-10-0；2.76 g，11.71 mmol)、1-(4-溴苯基)環丙烷甲腈 (CAS RN：124276-67-1；2.0 g，9.01 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (100.95 mg，0.090 mmol)、$NiCl_2$·dtbbpy (17.92 mg，0.050 mmol)、Na_2CO_3 (1909.04 mg，18.01 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (2.24 g，9.01 mmol) 及 DCE (40 mL) 充填入小瓶內。將小瓶密封並置於氮氣下。攪拌反應並使用配備冷風扇的 34 W 藍光 LED 燈 (7 cm 外) 照射，將反應溫度保持在 25°C，持續 20 小時。將混合物過濾並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (1.60 g，59.54% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 243.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1084】 步驟 b)：*3-[4-[1-(2H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1085】 注意，對於該反應，請使用防護罩並在通風罩中進行所有操作。在 23°C 向 3-[4-(1-氰基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.70 g，5.7 mmol) 及二丁基側氧錫烷 (425.5 mg，1.71 mmol) 在乾燥 1,4-二噁烷 (30 mL) 中的攪拌的懸浮液中添加疊氮基三甲基矽烷 (3.02 mL，22.79 mmol)。將混合物加熱至 110°C，並在該溫度攪拌 18 小時。將混合物冷卻並蒸發，製得標題化合物 (1.9 g，84.98% 產率)，為深棕色油狀物。MS (ESI)：m/z = 340.2$[M–H]^-$

【1086】 ***實例 B.278***

【1087】 **4-甲基苯磺酸;3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉**



【1088】 將 3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧)苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (450 mg, 1.25 mmol) 及 4-甲基苯磺酸水合物 (250 mg, 1.31 mmol) 在 EtOAc (3 mL) 中之溶液在回流下攪拌 1.5 小時，然後冷卻。將沉澱物濾出，並且用 EtOAc 洗滌並乾燥，以得到無色固體狀標題化合物 (0.436 g，75.1% 產率)。MS (ESI): m/z = 260.2 $[M+H]^+$

【1089】 步驟 a)：*1-溴-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯*

【1090】 在 23°C 向 4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧)苯胺 (CAS RN: 1255649-29-6; 3.00 g, 13.7 mmol) 在 ACN (66 mL) 中之溶液中添加溴化銅(II) (3.36 g, 15.1 mmol)。歷經 30 分鐘向深色懸浮液中逐滴添加亞硝酸三級丁酯 (1.99 mL, 15.1 mmol) 在 ACN (16.7 mL) 中之溶液。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後用 ACN 稀釋，用二氧化矽處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷) 純化，得到無色油狀標題化合物 (1.7 g，35.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 282.4 $[M+H]^+$

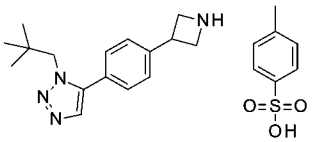
【1091】 步驟 b)：*3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1092】 向配備磁力攪拌棒的 10 mL 燒瓶中添加光催化劑 $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (31.3 mg, 27.9 μmol)、1-溴-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧)苯 (790 mg, 2.79 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-三級丁酯 (CAS RN: 1064194-10-0; 659 mg, 2.79 mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽烷基)三矽烷 (862 μL, 2.79 mmol) 及無水碳酸鈉 (592 mg, 5.58 mmol)。將小瓶密封並置於 Ar 下，然後添加 DME (11.1 ml)。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (12.3

mg, 55.8 μmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (15 mg, 55.8 μmol)。將小瓶密封，用 Ar 吹掃，並添加 DME (4 mL)。將該小瓶超音處理 5 分鐘，然後將 1 mL 的該混合物添加至主反應混合物中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈照射 65 小時，然後過濾。濾液用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色固體狀標題化合物 (0.409 g；38.7% 產率)。MS (ESI)：m/z = 304.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1093】 ***實例 B.280***

【1094】 **5-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑；4-甲基苯磺酸**



【1095】 將 3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (450.0 mg，1.21 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (346.56 mg，1.82 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中之溶液在 50°C 攪拌 8 小時，然後蒸發。殘餘物用 THF (50 mL) 處理，並且濾出所得沉澱，用 THF 洗滌並乾燥，製得標題化合物 (500.9 mg，88.5% 產率)，為淺灰色固體。MS (ESI): m/z = 271.2 $[M+H]^+$

【1096】 步驟 a)：*5-(4-溴苯基)-1-(2,2-二甲基丙基)三唑*

【1097】 將新戊基胺 (CAS RN：5813-64-9；5.54 g，63.4 mmol) 在甲苯 (400 mL) 中的溶液用 4'-溴苯乙酮 (CAS RN: 99-90-1；9.7 g，48.73 mmol)、1-疊氮基-4-硝基-苯 (CAS RN：17271-88-4；8.0 g，48.73 mmol)、4 Å MS 及乙酸 (877.97 mg，14.62 mmol) 在 23°C 處理。將混合物回流 72 小時，然後冷卻，過

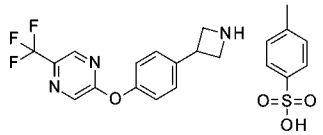
濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；$CHCl_3$/ACN) 純化，製得標題化合物 (6.65 g，44.06% 產率)，為淺棕色固體。MS (ESI)：m/z = 294.2/296.2 $[M+H]^+$

【1098】 步驟 b)：*3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1099】 向配備磁力攪拌棒之 40 mL 小瓶內添加 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g，4.24 mmol)、5-(4-溴苯基)-1-(2,2-二甲基丙基)三唑 (1.245 g，4.24 mmo)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (56.97 mg，0.050 mmol)、$NiCl_2$-glyme (5.58 mg，0.030 mmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (8.18 mg，0.030 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (1.26 g，5.08 mmol) 及 Na_2CO_3 (1.08 g，10.16 mmol) 在 DME (40 mL) 中。將小瓶密封並置於氮氣下。將反應攪拌並用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 外) 在 25°C 照射 14 小時，然後過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (900 mg，55.6% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI): m/z = 371.4 $[M+H]^+$

【1100】 ***實例 B.281***

【1101】 **2-[4-(四氫吖唉-3-基)苯氧基]-5-(三氟甲基)吡啡;4-甲基苯磺酸**



【1102】 將 4-甲基苯磺酸水合物 (350.55 mg, 1.84 mmol) 及 3-[4-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (690 mg, 1.68 mmol) 在 EtOAc 中之溶液在回流下攪拌 6 小時，然後冷卻。將所得沉澱物濾出，用 EtOAc 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (740 mg，81.26% 產率)。MS (ESI): m/z = 296.1 $[M+H]^+$

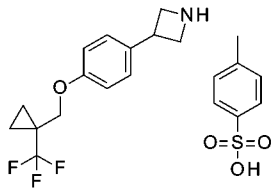
【1103】 步驟 a)：*3-(4-羥基苯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【1104】 向配備磁力攪拌棒的 40 mL 小瓶中添加 3-溴四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1064194-10-0; 8.00 g, 33.88 mmol)、4-溴苯酚 (CAS RN: 106-41-2; 5.862 g, 33.88 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (379.82 mg, 0.340 mmol)、$NiCl_2$-glyme (37.22 mg, 0.170 mmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (54.56 mg, 0.200 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (8425.23 mg, 33.88 mmol) 及 Na_2CO_3 (7182.41 mg, 67.77 mmol) 在 DME (60 mL) 中之溶液。將小瓶密封並置於氮氣下。將反應攪拌並 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 遠) 照射，用冷卻風扇將反應溫度保持在 25°C，持續 14 小時。將混合物過濾、蒸發並藉由 RP-HPLC 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (6.95 g，82.28% 產率)。MS (ESI)：m/z = 194.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1105】 步驟 b)：*3-[4-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

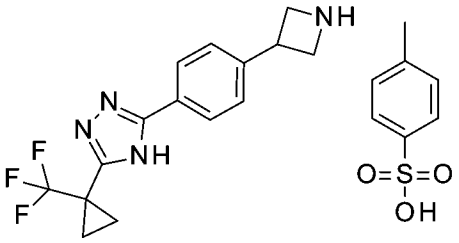
【1106】 向 3-(4-羥基苯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (450 mg, 1.8 mmol) 及碳酸鉀 (748.4 mg, 5.41 mmol) 在 DMSO (6.75 mL) 中之溶液中添加 2-溴- 5-(三氟甲基)吡啉 (450.66 mg, 1.99 mmol)。將混合物加熱至 100 °C 並在該溫度攪拌 1 小時，然後冷卻並用 EtOAc 稀釋。有機層以水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/MTBE) 純化，得到淺黃色固體狀標題化合物 (691 mg，94.89% 產率)。MS (ESI)：m/z = 340.1 $[M–tBu+H]^+$

【1107】 與實例 B.281 類似，以下建構單元係使用步驟 b) 中之相關商用建構單元及 3-(4-羥基苯基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (在步驟 a) 中描述) 產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.285		4-甲基苯磺酸;3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]苯基]四氫吖唉	1-(溴甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷 (CAS RN: 1155272-93-7)	272.1 $[M+H]^+$

【1108】 ***實例 B.287***

【1109】 **3-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑；4-甲基苯磺酸**



【1110】 在 23°C 向 3-[4-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (700.0 mg, 1.71 mmol) 在 EtOAc (43.75 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (717.25 mg，3.77 mmol)。將混合物加熱至 47°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發。與 Et_2O 一起研磨，製得標題化合物 (604 mg，53.99% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 309.0 $[M+H]^+$

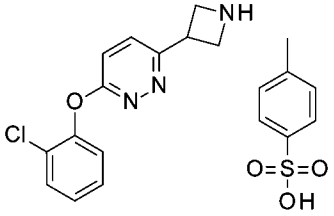
【1111】 步驟 a)：*3-[4-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1112】 將 1-(三氟甲基)環丙烷卡肼 (CAS RN：1016557.86-0；4.07 g，24.19 mmol)、3-(4-氰基苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：206446-41-5；1.25 g，4.84 mmol) 及碳酸鉀 (6.69 g，48.39 mmol) 在 1-丁醇 (112.5 mL) 中的溶液在 150°C 攪拌 90 小時，然後冷卻，過濾並蒸發。與己烷一起研磨，製

得標題化合物 (700 mg，34.71% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 409.0 $[M+H]^+$

【1113】 ***實例 B.288***

【1114】 **3-(四氫吖唉-3-基)-6-(2-氯苯氧基)嗒咿;4-甲基苯磺酸**



【1115】 將 3-[6-(2-氯苯氧基)嗒咿-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150 mg, 0.415 mmol) 在 EtOAc (5 mL) 中之溶液用 PTSA (82.8 mg, 0.435 mmol) 在 23°C 處理。將混合物加熱至 70°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後冷卻。混合物用 Et_2O 稀釋，並且將所得沉澱物濾出，用 Et_2O 洗滌並乾燥，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (170 mg，93.56% 產率)。MS (ESI): m/z = 262.1 $[M+H]^+$

【1116】 步驟 a)：*3-溴-6-(2-氯苯氧基)嗒咿*

【1117】 將 3,6-二溴嗒咿 (CAS RN: 17973-86-3; 3.57 g, 15 mmol) 及 2-氯苯酚 (CAS RN: 95-57-8; 2.02 g, 1.61 mL, 15.75 mmol) 在 DMF (30 mL) 中之溶液用 K_2CO_3 (3.73 g, 27 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 80°C 攪拌 4 小時，然後使其冷卻。將所得沉澱物濾出並用 DMF 洗滌。將濾液蒸發並藉由 FC (SiO_2；庚烷/MTBE) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (4 g，88.73% 產率)。MS (ESI): m/z = 287.0 $[M+H]^+$

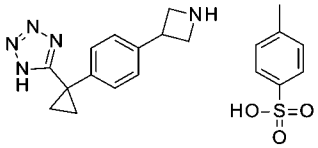
【1118】 步驟 b)：*3-[6-(2-氯苯氧基)嗒咿-3-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1119】 在 Ar 下向配備磁力攪拌棒的 20 mL 小瓶中添加 3-溴-6-(2-氯苯氧基)嗒咿 (1.22 g, 4.27 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.01 g, 4.27

mmol)、(Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF_6 (47.9 mg, 42.7 μmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (1.32 mL, 4.27 mmol) 及無水碳酸鈉 (679 mg, 6.41 mmol)。添加 DME (11.5 mL) 並將混合物攪拌 5 分鐘，同時將 Ar 鼓泡通過混合物。將小瓶密封。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (4.69 mg，21.4 μmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (5.73 mg, 21.4 μmol)。添加 DME (1.15 mL)。將預催化劑小瓶密封，用 Ar 吹掃，並超音處理 5 分鐘，然後添加至另一小瓶中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈在 Ar 環境下照射 8 小時，然後濾出並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/MTBE) 純化，得到淺棕色蠟狀固體狀標題化合物 (435 mg, 25.8%)。MS (ESI)：m/z = 306.1 $[M–tBu+H]^+$

【1120】 ***實例 B.289***

【1121】 **5-[1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]環丙基]-1H-四唑；4-甲基苯磺酸**



【1122】 向 3-[4-[1-(2H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.9 g，4.45 mmol) (80% 純度) 在 EtOAc (30 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (1.0 g，5.34 mmol)。將混合物於 50 °C 攪拌 24 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (323 mg，15.97% 產率)，為淺黃色粘稠油狀物。MS (ESI): m/z = 242.1 $[M+H]^+$

【1123】 步驟 a)：*3-[4-(1-氰基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1124】 將 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：1064194-10-0；2.76 g，11.71 mmol)、1-(4-溴苯基)環丙烷甲腈 (CAS RN：124276-67-1；2.0 g，9.01 mmol)、Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbbpy)PF_6 (100.95 mg，0.090 mmol)、$NiCl_2$·dtbbpy

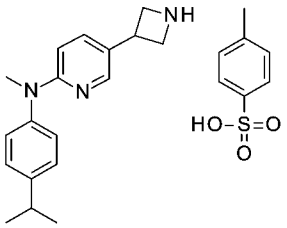
(17.92 mg，0.050 mmol)、Na_2CO_3 (1909.04 mg，18.01 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (2.24 g，9.01 mmol) 及 DCE (40 mL) 充填入小瓶內。將小瓶密封並置於氮氣下。攪拌反應並使用配備冷風扇的 34 W 藍光 LED 燈 (7 cm 外) 照射，將反應溫度保持在 25°C，持續 20 小時。將混合物過濾並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (1.60 g，59.54% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 243.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1125】 步驟 b)：*3-[4-[1-(2H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【1126】 注意，對於該反應，請使用防護罩並在通風罩中進行所有操作。在 23°C 向 3-[4-(1-氰基環丙基)苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (1.70 g，5.7 mmol) 及二丁基側氧錫烷 (425.5 mg，1.71 mmol) 在乾燥 1,4-二噁烷 (30 mL) 中的攪拌的懸浮液中添加疊氮基三甲基矽烷 (3.02 mL，22.79 mmol)。將混合物加熱至 110°C，並在該溫度攪拌 18 小時。將混合物冷卻並蒸發，製得標題化合物 (1.9 g，84.98% 產率)，為深棕色油狀物。MS (ESI)：m/z = 340.2$[M–H]^-$

【1127】 ***實例 B.291***

【1128】 **5-(四氫吖啶-3-基)-N-(4-異丙基苯基)-N-甲基-吡啶-2-胺；4-甲基苯磺酸**



【1129】 將 3-[6-(4-異丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (334 mg，0.875 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (499.59 mg，2.63 mmol)

在 EtOAc (3 mL) 中的溶液加熱回流 1 小時，然後冷卻至 23°C 並在該溫度攪拌 18 小時。濾出所得沉澱並用 EtOAc 洗滌。藉由 FC ($Si-NH_2$；ACN/MeOH) 純化，製得標題化合物 (0.211 g，85.6% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI): m/z = 282.3 $[M+H]^+$。

【1130】 步驟 a)：*5-溴-N-(4-異丙基苯基)-N-甲基-吡啶-2-胺*

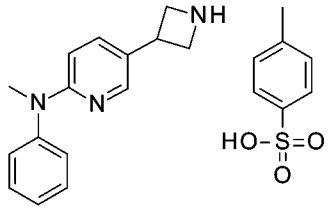
【1131】 將 (5-溴-2-吡啶基)-對異丙苯基-胺 (CAS RN：107962-10-7；400 mg，1.37 mmol) 在 THF (3.41 mL) 中的溶液用 NaH (55% 在礦物油中) (71.93 mg，1.65 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 45 分鐘，然後用碘甲烷 (120.25 µL，1.92 mmol) 處理。將混合物在 23°C 攪拌 46 小時，然後傾倒在水及 EtOAc 上，分離各層。水層用 EtOAc 萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，經矽膠處理，並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (0.363 g；86.5%)，為無色油狀物。MS (ESI): m/z = 305.1 $[M+H]^+$

【1132】 步驟 b)：*3-[6-(4-異丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1133】 向配備攪拌棒的密封小瓶中添加雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+)；4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶；六氟磷酸鹽 (13.23 mg，0.012 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (417.74 mg，1.77 mmol)、(5-溴-2-吡啶基)-甲基對異丙苯基-胺 (360 mg，1.18 mmol)、雙(三甲基矽烷基)矽烷基三甲基矽烷 (363.89 µL，1.18 mmol) 及 Na_2CO_3 (250.03 mg，2.36 mmol)。將小瓶密封並置於 Ar 下，然後添加乙二醇二甲醚 (3.4 mL)。向單獨的小瓶中添加二氯鎳；1,2-二甲氧基乙烷 (2.59 mg，0.012 mmol) 及4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (3.17 mg，0.012 mmol)。將該小瓶密封，用 Ar 吹

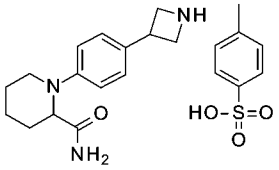
掃，並添加乙二醇二甲醚 (1 mL)。將混合物超音處理 5 分鐘，其後將 0.5 mL 的該混合物添加到主反應混合物中。將混合物攪拌並用 420 nm 燈 (75% 強度) 照射 6 小時，然後過濾。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (0.334 g；74.2%)，為淺黃色油狀物。MS (ESI): m/z = 382.3 $[M+H]^+$

【1134】 與實例 B.291 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.292		45-(四氫吖唉-3-基)-N-甲基-N-苯基-吡啶-2-胺;4-甲基苯磺酸	5-溴-N-苯基-2-吡啶胺 (CAS RN: 54904-03-9)	240.2 $[M+H]^+$

【1135】 ***實例 B.293***

【1136】 **1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]哌啶-2-甲醯胺;4-甲基苯磺酸**



【1137】 將 PTSA (635.02 mg, 3.34 mmol) 添加至 3-[4-(2-胺甲醯基-1-哌啶基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (400.0 mg, 1.11 mmol) 在 ACN (50 mL) 中之溶液中。將混合物在回流下攪拌 6 小時，然後冷卻。沉澱物藉由過濾收集並從 i-PrOH 再結晶，以得到白色固體狀標題化合物 (340 mg，68.78% 產率)。MS (ESI): m/z = 260.0 $[M+H]^+$

【1138】 步驟 a)：*3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1139】向 4-溴苯基硼酸 (CAS RN：5467-74-3；200.04 g，996.08 mmol) 及 3-碘四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN：254454-54-1；141.0 g，498.04 mmol) 在 2-丙醇 (500 mL) 中的混合物中添加外消旋-(1R,2R)-2-胺基環己烷-1-醇 (3.44 g，29.88 mmol) 基碘化鎳(II) (9.34 g，29.88 mmol)。在 N_2 下並保持溫度低於 30°C，將雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉在 THF (1 L，1000 mmol) 中的混合物緩慢添加到反應混合物中。將所得混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物傾倒在 H_2O (3 L) 及 EtOAc (3 L) 上，並分離各層。將水層用 EtOAc (2x 2 L) 萃取兩次。將合併的有機層蒸發並藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (140 g，90.04% 產率)，為灰白色油狀物。MS (ESI)：m/z = 256.1 $[M–tBu+H]^+$

【1140】步驟 b)：*1-[4-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)苯基]唄啶-2-甲酸*

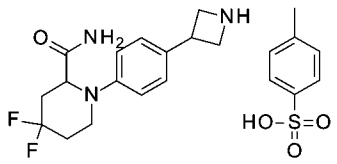
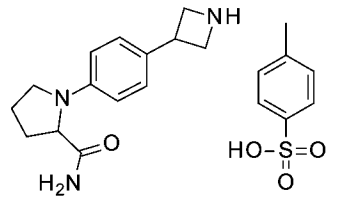
【1141】將唄啶甲酸 (2.07 g, 16.02 mmol)、3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.0 g, 6.41 mmol)、碘化銅(I) (0.04 mL, 1.28 mmol) 及磷酸鉀鹽 (2.12 mL, 25.62 mmol) 在 DMSO (40 mL) 中之溶液在 110°C 在 Ar 下攪拌 24 小時。將混合物冷卻，倒在水上，並用檸檬酸水溶液酸化。將水性混合物用 EtOAc 萃取，並且合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (1.9 g，82.28% 產率)。MS (ESI): m/z = 361.0 $[M+H]^+$

【1142】步驟 c)：*3-[4-(2-胺甲醯基-1-唄啶基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1143】將 1-[4-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)苯基]唄啶-2-甲酸 (400.0 mg, 1.11 mmol) 及 CDI (233.92 mg, 1.44 mmol) 在 THF (25 mL) 中之溶液

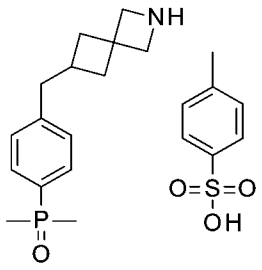
在 50°C 攪拌 1 小時，然後冷卻至 23°C。將混合物用氨水 (188.99 mg, 11.1 mmol) (28% 水溶液) 處理，並在 23°C 攪拌 12 小時，然後蒸發。將殘餘物溶解在水中，並且將所得沉澱物濾出並乾燥，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (400 mg，95.3% 產率)。MS (ESI): m/z = 360.2 $[M+H]^+$

【1144】與實例 B.293 類似，使用步驟 b) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.294		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；4-甲基苯磺酸	4,4-二氟哌啶-2-甲酸 (CAS RN: 1402664-50-9)	296.2 $[M+H]^+$
B.295		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]吡咯啶-2-甲醯胺;4-甲基苯磺酸	吡咯啶-2-甲酸 (CAS RN: 609-36-9)	246.2 $[M+H]^+$

實例 E.1

6-[(4-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1145】向 6-[(4-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.35 g，3.71 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸一水合

物 (1.41 g，7.43 mmol)。將混合物於 25°C 攪拌 12 小時，然後蒸發至乾。殘餘物藉由 RP-HPLC 純化，製得標題化合物 (474.3 mg，27.85% 產率)，為淺黃色固體。MS (ESI)：m/z = 264.2 $[M+H]^+$

【1146】 步驟 a) *6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1147】 在 N_2 環境下將 2,2,6,6-四甲基哌啶 (95.9 mL, 568 mmol) 在 THF (750 mL) 中之混合物冷卻至 -30°C。逐滴添加 n-BuLi (227 mL, 568 mmol)，並將反應混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。接著，將反應冷卻至 -60°C，並逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (136 g，506 mmol) 在 THF (750 mL) 中之溶液。攪拌 30 分鐘後，在 –60°C 逐滴添加 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (100 g，473 mmol) 在 THF (300 mL) 中的溶液。使反應混合物緩慢升溫至 25°C 並在 25°C 攪拌 12 小時。向混合物中緩慢添加 H_2O (8 0mL)，然後與另外一個相同規模的批次一起藉由矽膠管柱 (PE/EA=1:0 至 3:1 梯度) 純化，製得標題化合物 (220 g，656 mmol，每批約 69% 產率)，為白色固體，經 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H) 證實。

【1148】 *步驟 b) 6-[(4-二甲基磷醯基苯基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1149】 向 1-溴-4-二甲基磷醯基-苯 (1.75 g，7.52 mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.52 g，7.52 mmol) 及碳酸鉀 (2.08 g，15.03 mmol) 在 1,4-二噁烷 (59.5 mL) 及水

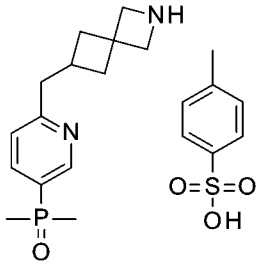
(10.5 mL) 中的攪拌的懸浮液中，用氬氣沖洗 5 分鐘，添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1043.53 mg，1.28 mmol)。將混合物在氬氣氛 (密封管) 中在 80°C 攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，反應混合物透過 SiO_2 (10 g) 過濾並用 1,4-二噁烷 (50 mL) 洗滌。將濾液濃縮，製得粗製品，將其藉由 FC (SiO_2；PE/MTBE，然後是 MTBE/MeOH) 純化，得到標題化合物 (1.40 g，46.9% 產率)，為灰色固體。MS (ESI): m/z = 362.2 $[M+H]^+$

【1150】 *步驟 c) 6-[(4-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1151】 在攪拌下將 6-[(4-二甲基磷醯基苯基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.40 g，3.87 mmol) 及 Pd/C (10%) (140 mg) 在 EtOAc (100 mL) 中的溶液在 3800 mmHg 及 25°C 氫化 18 小時。將反應混合物過濾並真空濃縮，製得粗製標題化合物 (1.35 g，79.59% 產率)，為淺綠色固體。MS (ESI): m/z = 364.4 $[M+H]^+$

實例 E.2

6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1152】 將 6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (998.0 mg，2.74 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (1.30 g，6.85 mmol) 在 EtOAc (70 mL) 中的溶液在 25°C 攪拌 18 小時，然後蒸發。與 MTBE 及 Et_2O 一

起研磨製得標題化合物 (781.0 mg，44.51% 產率)，為淺棕色蠟狀固體。MS (ESI): m/z = 265.2 $[M+H]^+$

【1153】 步驟 a) *6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1154】 在 N_2 環境下將 2,2,6,6-四甲基哌啶 (95.9 mL, 568 mmol) 在 THF (750 mL) 中之混合物冷卻至 -30°C。逐滴添加 n-BuLi (227 mL, 568 mmol)，並將反應混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。接著，將反應冷卻至 -60°C，並逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (136 g，506 mmol) 在 THF (750 mL) 中之溶液。攪拌 30 分鐘後，在 –60°C 逐滴添加 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (100 g，473 mmol) 在 THF (300 mL) 中的溶液。使反應混合物緩慢升溫至 25°C 並在 25°C 攪拌 12 小時。向混合物中緩慢添加 H_2O (8 0mL)，然後與另外一個相同規模的批次一起藉由矽膠管柱 (PE/EA=1:0 至 3:1 梯度) 純化，製得標題化合物 (220 g，656 mmol，每批約 69% 產率)，為白色固體，經 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H) 證實。

【1155】 *步驟 b) 6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1156】 將 2-氯-5-二甲基磷醯基-吡啶 (1.02 g，5.37 mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.80 g，5.37 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (657.69 mg，0.81 mmol) 及碳酸鉀 (1.48 g，10.74 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (10 mL) 中。將反應混合

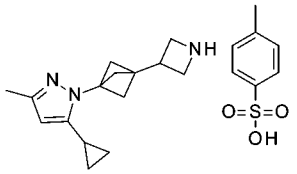
物在氬氣下 (密封管) 於 88°C 攪拌 8 小時。蒸發反應混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/MTBE) 純化，製得標題化合物 (1.10 g，51.44% 產率)，為黃色固體。MS (ESI): m/z = 363.2 $[M+H]^+$

【1157】 *步驟 c) 6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1158】 將 6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.10 g，3.04 mmol) 及 Pd/C (10%) (110 mg) 在 EtOAc (100 mL) 中的溶液在 3800 mmHg 於室溫 (LCMS 控制) 氫化 48 小時。將反應混合物過濾並蒸發，製得粗製標題化合物 (998.0 mg，85.71% 產率)，為淺灰色固體。MS (ESI): m/z = 365.2 $[M+H]^+$

實例 E.8

1-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-環丙基-3-甲基-吡唑；4-甲基苯磺酸



【1159】 向 3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (558.0 mg，1.62 mmol) 在 MeOH (3 mL) 中的溶液中添加對甲苯磺酸 (419.65 mg，2.44 mmol)，並將所得混合物攪拌 16 小時。蒸發混合物，與乙腈 (10 mL) 一起研磨，過濾並乾燥。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (390.0 mg，54.88% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 244.0 $[M+H]^+$

【1160】 步驟 a) *3-[3-(苄基氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1161】 在環境溫度向 3-(1-三級丁氧羰基四氫吖啶-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (4.25 g，15.9 mmol) 及苯甲醇 (3.29 mL，31.8 mmol) 在甲苯 (60 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (6.65 mL，47.7 mmol)。將混合物攪拌 5 分鐘，並添加二苯基膦疊氮化物 (3.6 mL，16.69 mmol)。將混合物在環境溫度再攪拌 15 分鐘，並在 100°C 攪拌 16 小時。冷卻後，將混合物傾入冰冷水 (100 mL) 中並用 MTBE 萃取。有機層以 H_2O 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC 純化製得標題化合物 (3.7 g，59.36% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 371.2 $[M–H]^-$

【1162】 步驟 b)：*3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

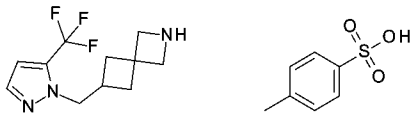
【1163】 向 3-[3-(苄基氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (4.15 g，11.14 mmol) 在 MeOH (50 mL) 中的溶液中添加 Pd/C (10%) (0.58 mL，0.56 mmol)。將反應混合物在氫氣氛下於室溫攪拌 48 小時。藉由過濾去除固體並真空濃縮濾液以製得標題化合物 (2.6 g，93.01%收產率)，為無色油狀物。MS (ESI)：m/z = 239.2 $M+H]^+$

【1164】 步驟 c)：*3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【1165】 向 3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (1.3 g, 5.45 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液中添加 1-環丙基丁-1,3-二酮 (0.76 g，6.0 mmol) 及 O-(4-硝基苯甲醯基)羥胺 (1.49 g，8.18 mmol)。將混合物在 85°C 攪拌 2 小時，冷卻，添加水 (25 mL) 並用 EtOAc 萃取 (3 次，每次 15 mL)。然後將有機物分離並乾燥 (Na_2SO_4)，然後濃縮至乾。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (558.0 mg，29.78% 產率)。MS (ESI): m/z = 344.2 $[M+H]^+$

實例 B.311

6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸

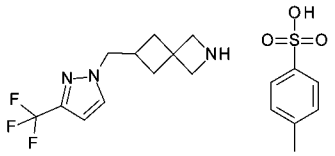
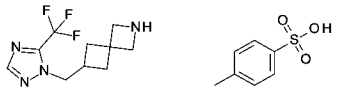


【1166】 向 6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.58 mmol) 在 EtOAc (2 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸 (110 mg, 0.64 mmol) 並在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物（230 mg，0.55 mmol，95% 產率）。MS (ESI): m/z = 246.1 $[M+H]^+$。

【1167】 步驟 a) *6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

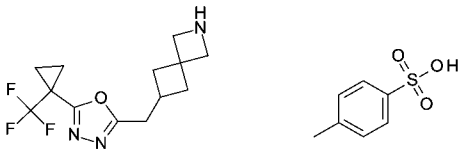
【1168】 在 0°C，向 6-(羥甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1363381-93-4) (10.0 g, 44.0 mmol)、5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (5.99 g, 44.0 mmol)、三苯基膦 (14.4 g, 55.0 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物中，加入偶氮二甲酸二異丙酯 (10.4 mL, 52.8 mmol)，然後將反應混合物在 N_2 下在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物用水 100 mL 稀釋，並用 EtOAc 300 mL (100 mL x 3) 萃取。將合併之有機層用飽和 NaCl 溶液 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由正相製備型 HPLC 純化，以得到黃色固體狀標題化合物（3.7 g，10.7 mmol，24.4% 產率）。MS (ESI): m/z = 346.1 $[M+H]^+$

【1169】 與實例 B.311 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
P.51	 （與 B.311 一起產生的區域異構產物）	6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	5-(三氟甲基)-1H-吡唑	246.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.357		6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑	247.2 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.317

2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸



【1170】向 6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (3.22 g, 8.31 mmol) 在乙酸異丙酯 (163 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (1.9 g, 9.97 mmol)。將混合物於 85 °C 攪拌 4 小時。將反應混合物在真空下濃縮。添加 Et_2O (100 mL) (越夜開始部分地結晶)。將混合物在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (4.25 g, 45%)。MS (ESI): m/z = 288.0 [M+H]$^+$

【1171】步驟 a) *6-(2-肼基-2-酮基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1172】向 2-(2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸 (CAS: 1251002-39-7) (2.5 g, 9.79 mmol) 在四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加 CDI (1.75 g, 10.8 mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 1.5 小時。將 RM 冷卻至 0°C，添加肼一水合物 (1.47 g, 1.42 mL, 29.4 mmol)，並將混合物在 RT 攪拌 30 分鐘。將反應混合物倒入 EtOAc/THF 2:1 中，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (3.85 g, 99%)。MS (ESI)：m/z = 214.1 $[M+H-C_4H_8]^+$

【1173】步驟 b) *6-[2-酮基-2-[N'-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]肼基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1174】向 1-(三氟甲基)環丙烷甲酸 (CAS: 277756-46-4) (1.5 g, 9.72 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺 (1.56 g, 1.54 mL, 11.7 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時。在室溫將該醯氯溶液逐滴添加至 6-(2-肼基-2-酮基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (3.85 g, 9.72 mmol) 及 DIEA (2.51 g, 3.4 mL, 19.4 mmol) 在四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 RT 攪拌 2 小時。將反應混合物倒入 EtOAc/THF 2:1 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。粗製物質藉由急速層析法 (矽膠，80g，在 CH_2Cl_2 中之 0% 至 5% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.49 g, 84.14%)。MS (ESI)：m/z = 350.1 $[M+H-C_4H_8]^+$

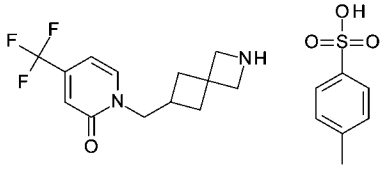
【1175】步驟 c) *6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1176】向 6-[2-酮基-2-[N'-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]肼基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (3.49 g, 8.61 mmol) 在四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中

添加 Burgess 試劑 (4.1 g, 17.2 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 1 小時。將反應混合物倒入 EtOAc/THF 3:1 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。粗製物質藉由急速層析法 (矽膠，80 g，在 CH_2Cl_2 中之 0% 至 5% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀 6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (3.22 g, 92%)。MS (ESI): m/z = 388.2 $[M+H]^+$。

實例 P.23

1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸



【1177】 將 6-[[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5 g, 13.4 mmol) 在乙酸乙酯 (150 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (5.1 g, 26.8 mmol) 並在 25°C 攪拌 72 小時。將反應混合物過濾並用二乙醚洗滌，以得到淺黃色固體狀 1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸（5.34 mg，85% 產率）。MS (ESI): m/z = 273.0 $[M-TsOH+H]^+$。

【1178】 步驟 a) *6-(甲基磺醯氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

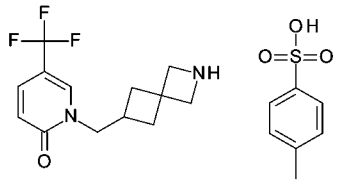
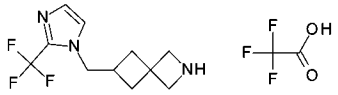
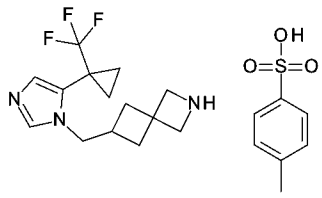
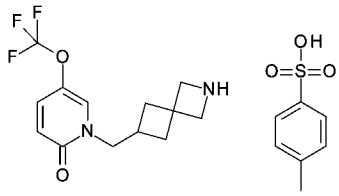
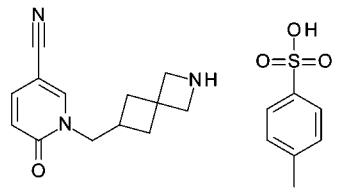
【1179】 向 6-(羥甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS：1363381-93-4) (14.9 g, 65.7 mmol) 在 DCM (299 mL) 中的攪拌溶液中加入三乙胺 (13.7 mL, 98.6 mmol)，將反應混合物冷卻至 0°C，然後逐滴加入甲磺醯氯 (6.1 mL, 78.9 mmol)，然後將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物用水

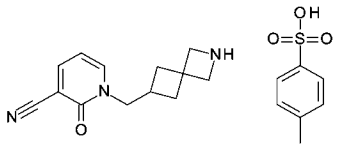
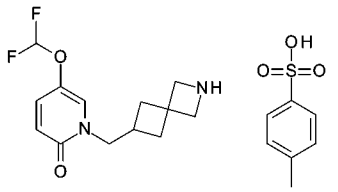
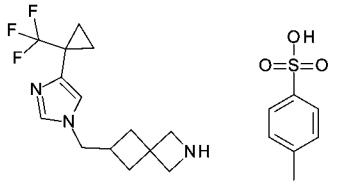
稀釋並用 DCM 萃取，用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發，以得到淺黃色固體狀標題化合物（19.8 g，64.8 mmol，93.7% 產率）。MS (ESI)：m/z = 250.0 $[M-Bu+H]^+$。

【1180】步驟 b) *6-[[2-側氧-4-(三氟甲基)-1-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1181】將 4-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮 (CAS: 50650-59-4) (5.34 g, 32.8 mmol) 在氬氣及 0°C 下按照小部分加入到 60% 在油中的氫化鈉 (2.14 g, 49.1 mmol) 在 DMF (100 mL)中的懸浮液中。將混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘並在室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 0°C 並且一次性加入 6-(甲基磺醯氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (10 g, 32.7 mmol)、碘化鈉 (4.91 g, 32.7 mmol)。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後在 80°C 攪拌 18 小時。將反應混合物倒入 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將粗製材料藉由快速層析法（矽膠，120 g，0% 至 100% 三級丁基甲基醚在庚烷中）純化，以得到黃色固體狀標題化合物（3.6 g，29% 產率）。MS (ESI): m/z = 273.0 $[M+H]_+$。

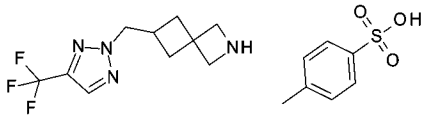
【1182】與實例 P.23 類似，使用步驟 b) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。在一些情況下，使用 NMP 作為溶劑。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
P.24		1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸	5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮 (CAS: 33252-63-0)	273.0 [M-TsOH+H]$^+$
B.419		6-[[2-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	2-三氟甲基-1H-咪唑 (CAS: 66675-22-7)	246.2 [M-TFA+H]$^+$
B.509	 (同時產生位置異構物 B.538)	6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-咪唑 (C.18)	286.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.510		1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸	5-(三氟甲氧基)吡啶-2-醇 (CAS: 1052722-33-4)	333.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.511		1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-6-側氧-吡啶-3-甲腈; 4-甲基苯磺酸	6-羥基菸鹼甲腈 (CAS: 95891-30-8)	230.0 [M-TsOH+H]$^+$

B.512		1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-2-側氧-吡啶-3-甲腈; 4-甲基苯磺酸	2-羥基吡啶-3-甲腈 (CAS: 609-71-2)	230.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.513		1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸	5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-2-酮 (CAS: 130318-75-1)	271.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.538	 (同時產生位置異構物 B.538)	6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-咪唑 (C.18)	286.2 [M-TsOH+H]$^+$

實例 P.50

1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；4-甲基苯磺酸

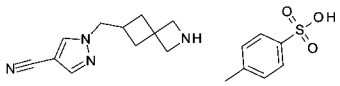
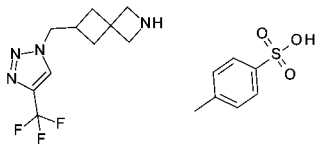
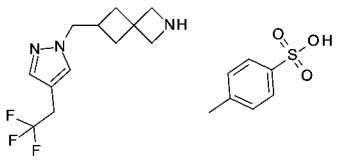


【1183】向 6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.5 g, 7.2 mmol) 在 EtOAc (100 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (4.12 g, 21.6 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 18 小時，過濾並用二乙醚洗滌，以得到白色粉末狀標題化合物（3.63 g，81% 產率）。MS (ESI): m/z = 247.2 [M+H]$^+$。

【1184】步驟 a) *6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

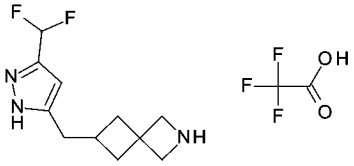
【1185】向 4-(三氟甲基)-1H-三唑 (2.69 g, 19.7 mmol)、溴化鋰 (3.41 g, 39.3 mmol) 在乙腈 (300 mL) 中的混合物中加入 6-(甲基磺醯氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（**P.23**，步驟 a）(6.0 g, 19.65 mmol, 1 eq, CAS 2740574-92-7)。將反應混合物在 50°C 攪拌 18 小時，過濾並在真空中濃縮。將粗製材料藉由快速層析法（矽膠，220 g，0% 至 100% MTBE 在庚烷中）純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（2.5 g，36% 產率）。MS (ESI)：m/z = 247.0 $[M+H-Boc]^+$。

【1186】與實例 P.50 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。在一些情況下，在步驟 a) 中使用碘化鈉替代溴化鋰。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.354		1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)吡唑-4-甲腈；4-甲基苯磺酸	1H-吡唑-4-甲腈 (CAS：31108-57-3)	203.0 $[M-TsOH+H]^+$
B.399	 (在步驟 a 中與 P.50 一起作為次要位置異構物產生)	6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-(三氟甲基)-1H-三唑	247.0 $[M-TsOH+H]^+$
B.418		6-[[4-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑 (CAS: 1211529-61-1)	260.2 $[M-TsOH+H]^+$

實例 P.62

6-[[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸



【1187】在 0°C 向 6-[[5-(二氟甲基)-2-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (6 g, 13.1 mmol) 在二氯甲烷 (40 mL) 中的溶液中加入 2,2,2-三氟乙酸 (20 mL)。將混合物在 20°C 攪拌 16 小時。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，以得到白色固體狀標題化合物（3.94 g，87% 產率）。MS (ESI): m/z = 228.2 $[M+H]^+$。

【1188】步驟 a) *6-[[5-(二氟甲基)-2-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

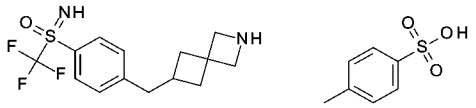
【1189】在 N_2 下，向 2-[[5-溴-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷 (5.3 g, 16.2 mmol, CAS 2416163-95-4)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5.97 g, 17.8 mmol, CAS 2763647-64-7) 及碳酸鉀 (4.47 g, 32.4 mmol) 在 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (5 mL) 中的混合物中，加入環戊-2,4-二烯-1-基(二苯基)膦；二氯甲烷；二氯鈀；鐵(2+) (1.32 g, 1.62 mmol, 0.1 eq, CAS 95464-05-4)。將混合物在 N_2 環境下在 100°C 攪拌 2 小時。將反應混合物倒入水 (500 mL) 中。將水相用 EtOAc (300 mL × 2) 萃取。將有機相用鹽水 (600 mL) 洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 1/1）純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（6.1 g，13.4 mmol，79% 產率）。MS (ESI): m/z = 456.3 $[M+H]^+$。

【1190】步驟 b) *6-[[5-(二氟甲基)-2-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1191】在 N_2 氣氛下，向 6-[[5-(二氟甲基)-2-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (7 g, 15.4 mmol) 在 EtOAc (100 mL) 中的溶液中，加入 Pd/C 10% (2 g, 4.61 mmol, 0.3 eq)。於 25°C 在 H_2 (15 PSI) 氣氛下攪拌混合物 0.5 小時。將反應混合物過濾並在真空中濃縮，以得到無色油狀 6-[[5-(二氟甲基)-2-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（6 g，85% 產率）。

實例 B.329

[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸



【1192】在 20°C，向 6-[[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.03 g, 4.65 mmol) 在 EtOAc (20 mL) 中的混合物中加入對甲苯磺酸 (0.96 g, 5.58 mmol)。然後將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物濃縮以除去溶劑，然後加入去離子水並凍乾以得到黃色膠狀標題化合物（2.05 g，4.03 mmol，83.2% 產率）。MS (ESI): m/z = 337.1[M-TsOH+H]$^+$

【1193】步驟 a) *6-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基(sulfanyl))苯基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1194】在 25°C，向 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (15.6 g, 46.5 mmol)、1-溴-2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯 (CAS: 1520947-39-0) (12.8 g, 46.5 mmol) 及碳酸鉀 (12.9 g, 93.1

mmol) 在 1,4-二噁烷 (170 mL) 及水 (34 mL) 中的溶液中，加入 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀 (II) 二氯甲烷錯合物 (3.8 g, 4.65 mmol)，然後將混合物在 80°C 及 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。將混合物藉由矽膠層析法 (PE：EA = 5:1) 純化並在真空下濃縮，以得到粗產物，其藉由製備型 HPLC 進一步純化以得到黃色油狀標題化合物（5.3 g，13.1 mmol，28% 產率）。MS (ESI)：m/z = 348.0 [M-C_4H_8+H]$^+$

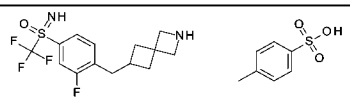
【1195】 步驟 b) *6-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1196】 在 N_2 下，在 25°C 向 6-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5.3 g, 13.1 mmol) 在 EtOAc (80 mL) 中之溶液中添加濕 Pd/C (1.8 g, 1.31 mmol)，將混合物在 25°C 在 H_2 環境 (氣球) 下攪拌 12 小時。然後將混合物過濾並將濾液濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (5.5 g，13.6 mmol，95.0% 產率)。MS (ESI)：m/z = 350.0 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1197】 步驟 c) *6-[[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

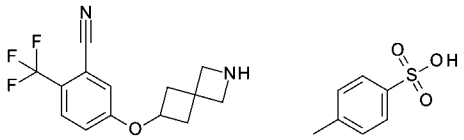
【1198】 在 25 °C，向 6-[[2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5.3 g, 13.1 mmol) 在三氟乙醇 (55.0mL) 中的溶液中，加入 $PhI(OAc)_2$ (17.7 g, 54.9 mmol) 及 NH_2COONH_4 (3.06 g, 39.2 mmol)。然後將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。將混合物藉由製備型 HPLC（Phenomenex luna C18 150*40mm*15um 水 (FA)-ACN）純化，以得到黃色油狀標題化合物（2.03 g，4.65 mmol，36% 產率）。MS (ESI)：m/z = 381.1 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1199】 與實例 B.329 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.497		[4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-氟-苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷; 4-甲基苯磺酸	1-溴-2-氟-4-(三氟甲基氫硫基)苯 (CAS: 1520947-39-0)	337.1 [M-TsOH+H]⁺

實例 B.334

5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧)-2-(三氟甲基)苄腈；4-甲基苯磺酸



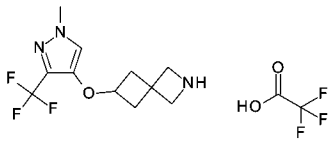
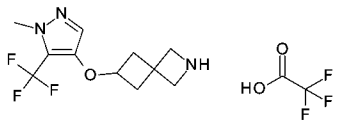
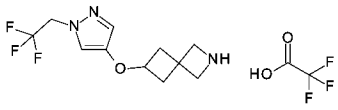
【1200】 向 6-[3-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (452 mg, 1.18 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (292 mg, 1.54 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 16 小時，過濾沉澱的固體，用 ACN 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物（283 mg，0.62 mmol，53% 產率）。MS (ESI)：m/z = 283.2 [M-TsOH+H]⁺

【1201】 步驟 a) *6-[3-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1202】 將 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (500 mg, 2.34 mmol) 及 5-羥基-2-(三氟甲基)苄腈 (483 mg, 2.58 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液冷卻至 0 °C。在 Ar 下加入三苯基膦 (799 mg, 3.05 mmol) 及偶氮二甲酸二異丙酯 (0.6 mL, 3.05 mmol)。將混合物升溫至 20°C 並攪拌 16 小時。濃縮混合

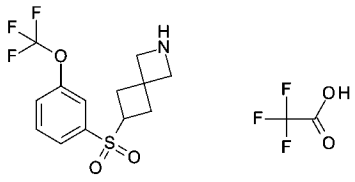
物，將殘餘物用 TBME 研磨。濾出沉澱的固體，濃縮濾液。將殘餘物藉由 FC（二氧化矽，於己烷中之 20% EtOAc）純化，以得到白色固體狀標題化合物（430 mg，1.12 mmol，48% 產率）。LCMS：未顯示分子峰。

【1203】與實例 B.334 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.376		6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸	1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-醇 (CAS: 172834-79-6)	262.2 [M-TFA+H]$^+$
B.463		6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-醇 (CAS: 161038-53-5)	262.0 [M-TFA+H]$^+$
B.464		6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-醇 (CAS: 1598936-56-1)	262.0 [M-TFA+H]$^+$

實例 B.336

6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸



【1204】向 7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (267 mg, 0.585 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中加入 TFA (667 mg, 451 μL, 5.85 mmol)，並且將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，以得到 431 mg 無色黏稠油狀粗製標題化合物（純度為 ~60%，主要污染物為過量 TFA），其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 322.1 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【1205】步驟 a) *6-[[2-氟-4-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

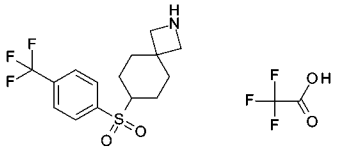
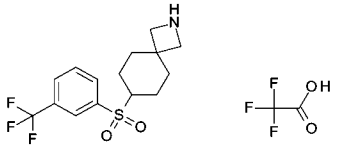
【1206】向 6-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 3.26 mmol) 在四氫呋喃 (15 mL) 中的溶液中加入 3-(三氟甲氧基)苯硫醇 (696 mg, 3.59 mmol) 及碳酸銫 (1.06 g, 3.26 mmol)，然後將反應混合物在 60°C 攪拌 18 小時。進一步加入 3-(三氟甲氧基)苯硫醇 (348 mg) 及碳酸銫 (503 mg)，然後將反應混合物在 60°C 再次攪拌 6 小時。將反應混合物倒入含有乙酸乙酯及 Na_2CO_3 1 M 水溶液的分液漏斗中用於萃取。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾。將粗製材料藉由快速層析法（矽膠，庚烷中的乙酸乙酯（5% 至 25%））純化，以得到 1.11g 標題化合物。MS (ESI)：m/z = 334.0 $[M\text{-}C_4H_8+H]^+$

【1207】步驟 b) *7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1208】向 6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]硫代]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (250 mg, 0.629 mmol) 在甲醇 (3 mL) / 水 (3 mL) 混合物中的懸浮液中，加入過一硫酸氫鉀 (oxone) (812 mg, 1.32 mmol) 及碳酸氫鈉 (159 mg, 1.89 mmol)，然後將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入含有乙酸乙酯及1

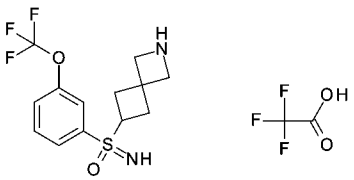
M $NaHCO_3$ 水溶液的分液漏斗中，然後萃取，收集有機相，並且將水相用乙酸乙酯反萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，並蒸發至乾，得到 265 mg 白固體狀粗製標題化合物。MS (ESI)：m/z = 366.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1209】與實例 B.336 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.337		7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬烷；2,2,2-三氟乙酸	4-(三氟甲基)苯硫醇；7-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1421270-78-1)	334.1 $[M-TsOH+H]^+$
B.338		7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬烷；2,2,2-三氟乙酸	3-(三氟甲基)苯硫醇；7-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1421270-78-1)	334.1 $[M-TsOH+H]^+$

實例 B.339

2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基-亞胺基-側氧-[3-(三氟甲氧基)苯基]-λ⁶-硫烷；2,2,2-三氟乙酸



【1210】向 6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (225 mg, 0.508 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液中加入 TFA (580 mg, 392 µL, 5.08 mmol)，並且將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空去除揮發物，以得到 440 mg 黃色黏稠油狀粗製標題化合物（純度為 ~50%，主要污染物

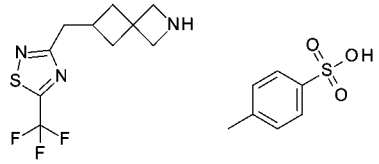
為過量 TFA），其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 321.1 [M-TsOH+H]$^+$

【1211】 步驟 a) *6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1212】 向 6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]硫基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.336，步驟 a) (300 mg, 0.755 mmol) 在甲醇 (1.5 mL) 中的之溶液中添加二乙酸碘苯 (608 mg, 1.89 mmol) 及胺甲酸銨 (58.9 mg, 0.755 mmol)，然後將反應混合物在 RT 攪拌 3 小時。將粗製反應溶液吸收到 H-MN isolute 上，並在真空下乾燥，然後藉由急速層析法用 SiO_2 管柱 (庚烷及溶液 (EtOAc:EtOH 3:1) (5% 至 50%) 之溶析液混合物) 直接純化，以得到 228 mg 無色膠狀標題化合物。MS (ESI): m/z = 421.1 [M+H]$^+$

實例 B.349

3-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑；4-甲基苯磺酸



【1213】 將 6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (400 mg, 1.1 mmol) 及 TsOH (227 mg, 1.32 mmol) 在 EtOAc (5 mL) 中的混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將反應混合物在減壓下濃縮並凍乾以得到白色固體狀標題化合物（415 mg，0.95 mmol，85.3% 產率）。MS (ESI)：m/z = 264.0 [M-TsOH+H]$^+$

【1214】 步驟 a) *6-(氰基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1215】 在室溫向 6-(甲基磺醯氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2740574-92-7) (5.0 g, 16.4 mmol) 在 DMSO (70 mL) 中的溶液中加入氰化鉀 (2.45 g, 37.7 mmol)。將反應溶液在 80°C 攪拌 18 小時。將反應以水 (50 mL) 淬滅並然後以 TBME (3 x 100 mL) 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物（3.4 g，14.4 mmol，83.6% 產率）。MS (ESI): m/z = 181.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

【1216】 步驟 b) *6-[2-(羥基胺基)-2-亞胺基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1217】 在 25°C 向羥胺；鹽酸鹽 (2353 mg, 33.9 mmol) 在乙醇 (25 mL) 中的混合物中加入 TEA (3426 mg, 33.9 mmol)。1 小時後，將 6-(氰基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (4000 mg, 16.9 mmol) 加入到上述反應混合物中，然後將反應物在 50°C 再攪拌 12 小時。將反應在減壓下濃縮得到殘餘物。將殘餘物溶解在水 (50.0 mL) 中，用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取，將合併的萃取物在減壓下濃縮，以得到無色油狀標題化合物（4.5 g，16.7 mmol，98.7% 產率），其不經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): m/z = 270.1 $[M+H]^+$

【1218】 步驟 c) *6-(2-胺基-2-亞胺基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯；乙酸*

【1219】 在 25°C 向 6-[2-(羥基胺基)-2-亞胺基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (4.5 g, 16.7 mmol) 及 Ac_2O (2.56 g, 25.1 mmo) 在乙酸 (20 mL) 中的溶液中，加入 Pd/C（濕）(1.2 g)。然後將反應在 H_2 氣氛（H_2 氣球）下在 25°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，在減壓下濃縮濾液，以得到淺黃色油

狀粗製標題化合物（5.2 g，16.6 mmol，99.3% 產率）。MS (ESI): m/z = 254.0 $[M-AcOH+H]^+$

【1220】 步驟 b) *6-[(5-胺基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1221】 在 0°C 向 6-(2-胺基-2-亞胺基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯; 乙酸 (3000 mg, 9.57 mmol) 在水 (30 mL) 中之溶液中逐滴添加次氯酸鈉 (15.0 mL, 10.5 mmol)，然後將混合物在 20°C 攪拌 1 小時，然後用水稀釋並用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取，合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，將殘餘物溶解在甲醇 (30 mL) 中，在 0°C 添加硫氰酸鉀 (1023 mg, 10.5 mmol)，然後將溶液在 20°C 攪拌 11 小時。將反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由二氧化矽管柱（乙酸乙酯：石油醚 0% 至 80%）純化並在減壓下濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物（1400 mg，4.51 mmol，47.1% 產率）。MS (ESI): m/z = 311.0 $[M+H]^+$

【1222】 步驟 e) *6-[(5-碘-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1223】 在 25°C，向 6-[(5-胺基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1400 mg, 4.51 mmol) 及 CuI (1718 mg, 9.02 mmol) 在 MeCN (50 mL) 中的混合物中，加入亞硝酸三級丁酯 (930 mg, 9.02 mmol, 2.0 eq) 在 MeCN (5 mL) 中的溶液，然後在 70°C 及 N_2 氣氛下將反應攪拌 12 小時。過濾反應混合物，將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由二氧化矽管柱（乙酸乙酯：石油醚 0% 至 40%）純化並在減壓下濃縮，以得到黃色固體狀

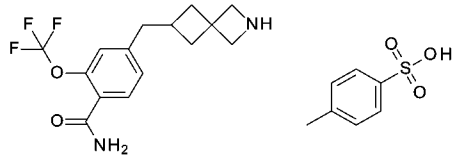
標題化合物（900 mg，2.14 mmol，47.4% 產率）。MS (ESI): m/z = 421.9 $[M+H]^+$

【1224】 步驟 f) *6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1225】 將 6-[(5-碘-1,2,4-噻二唑-3-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (890 mg, 2.11 mmol)、二苯基(三氟甲基)銃三氟甲磺酸鹽 (1025 mg, 2.54 mmol) 及 CuI (1207 mg, 6.34 mmol) 在 DMF (8 mL) 中之混合物在 N_2 環境下在 60°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由反向閃光 (reverse flash)（FA 條件；MeCN：H_2O = 0% 至 70%）純化並凍乾以得到殘餘物。將此種殘餘物藉由二氧化矽管柱（乙酸乙酯：石油醚 0% 至 30%）純化並在減壓下濃縮，以得到無色油狀標題化合物（400 mg，1.1 mmol，52.1% 產率）。MS (ESI)：m/z = 307.9 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.358

4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；4-甲基苯磺酸



【1226】 向 6-[4-胺基甲醯基-3-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (63 mg, 0.152 mmol) 在乙酸乙酯 (1.01 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸一水合物 (30.4 mg, 0.160 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌過夜。除去溶劑，並且產物不經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): m/z = 315.1 $[M+H]^+$

【1227】 步驟 a) *6-[4-甲氧羰基-3-(三氟甲氧基)亞苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1228】將 4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (981 mg, 603 µL, 3.28 mmol) 及 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 2.98 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (149 mL) 及水 (14.9 mL) 的脫氣溶液中。在加入 1,1'-雙（二-三級丁基膦基）二茂鐵-二氯化鈀 (97.2 mg, 0.149 mmol) 前，將反應混合物再次脫氣 5 分鐘，然後加入磷酸三鉀 (1.27 g, 5.97 mmol)。然後在室溫下將反應混合物攪拌 3.5 小時。將反應混合物倒入 EtOAc 中，用水洗滌。將水層用反萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。然後將所得粗品藉由快速層析法純化，以梯度庚烷/EtOAc 0% 至 35% 沖提，以得到白色固體狀標題化合物。MS (ESI)：m/z = 372.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1229】步驟 b) *6-[4-甲氧羰基-3-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1230】將 6-[4-甲氧羰基-3-(三氟甲氧基)亞苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1050 mg, 2.46 mmol) 溶解在甲醇 (81.9 mL) 及四氫呋喃 (40.9 mL) 中。將反應混合物用氬氣脫氣 10 分鐘。然後，仍然在氬氣下，將氧化鉑 (IV) (112 mg, 0.491 mmol)加入到混合物中。將氬氣氣氛替換為氫氣（經由氣球），並且將反應混合物在氫氣氣氛下攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，並且將所得溶液在減壓下濃縮，以得到油狀粗製標題化合物，其不經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI)：m/z = 374.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

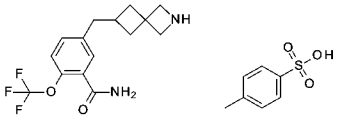
【1231】步驟 c) *4-[(2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸*

【1232】 在室溫下，向 6-[4-甲氧羰基-3-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (460 mg, 1.04 mmol) 在四氫呋喃 (2.6 mL) 及甲醇 (2.6 mL) 中的溶液中，加入 1 M NaOH 水溶液 (4.16 mL, 4.16 mmol)。然後將混合物在 70°C 加熱 48 小時。在減壓下除去有機溶劑，然後將所得粗製材料酸化直至 pH 2。然後將水層用 EtOAc 萃取三次。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到粗產物，其不經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI)：m/z = 360.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1233】 步驟 d) *6-[4-胺甲醯基-3-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

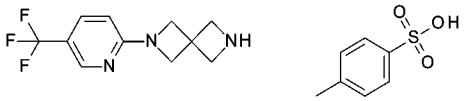
【1234】 將 4-[(2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸 (440 mg, 1.06 mmol) 在二氯甲烷 (5.3 mL) 中的溶液冷卻至 0°C。加入 CDI (177 mg, 1.06 mmol) 並將所得混合物攪拌 15 分鐘。然後加入 2 M NH_3 在異丙醇中的溶液 (2.65 mL, 5.3 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。進一步加入 2 M NH_3 在異丙醇中的溶液 (2.65 mL, 5.3 mmol) 並將反應攪拌 48 小時。將反應混合物用 1M HCl（水性）洗滌兩次，然後用水洗滌。將水層用二氯甲烷反萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。然後將粗製材料使用己烷/EtOAc 藉由快速層析法純化，以得到黏稠油狀標題化合物。MS (ESI)：m/z = 359.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1235】 與實例 B.358 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.359		5-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；4-甲基苯磺酸	5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯	315.1 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.366

2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



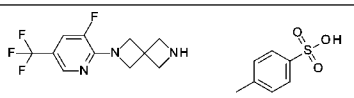
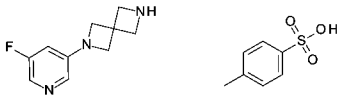
【1236】 在燒瓶中添加 6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (285 mg, 0.830 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (174 mg, 0.913 mmol) 在乙酸乙酯 (7 mL) 中至溶液，並且將混合物在回流下攪拌越夜。加入另一當量的對甲苯磺酸一水合物 (174 mg, 0.913 mmol)，並且將反應再攪拌 6 小時。蒸發溶劑，並且將粗品用二乙醚洗滌，以得到橙色固體狀粗製標題化合物。MS (ESI): m/z = 244.1 [M+H]$^+$

【1237】 步驟 a) *6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1238】 在燒瓶中加入 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (250 mg, 1.11 mmol)、2-Boc-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷 (241 mg, 1.22 mmol) 及碳酸銫 (721 mg, 2.21 mmol) 在 1,4-二噁烷 (5.38 mL) 中的溶液。將懸浮液以 N_2 鼓泡 5 分鐘，且加入氯(2-二環已基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀 (II) (43.0 mg, 0.055 mmol)。將混合物於 100 °C 攪拌 2 小時。將混合物在 EtOAc 中稀釋，並

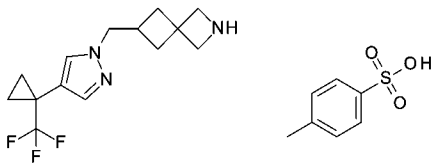
透過矽藻土過濾，將濾液濃縮。藉以快速層析法（庚烷/EtOAc，梯度為 0% 至 40% EtOAc）進行純化，以得到黃色固體狀標題化合物。MS (ESI): m/z = 344.1 $[M+H]^+$

【1239】與實例 B.367 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。在某些情況下，步驟 a) 中使用了不同的鈀/配體催化劑（例如 Pd_2dba_3/Xantphos）。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.367		2-[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	2-溴-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶 (CAS: 89402-29-9)	262.1 $[M-TsOH+H]^+$
B.378		2-(5-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-5-氟吡啶	194.0 $[M-TsOH+H]^+$

實例 B.377

6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1240】將 6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (400 mg, 1.04 mmol) 及對甲苯磺酸 (214 mg, 1.25 mmol) 在 EtOAc (8 mL) 中的溶液在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮並凍乾，以得

到淺棕色固體狀標題化合物（467 mg，1.02 mmol，91% 產率）。MS (ESI): m/z = 286.2 $[M+H]^+$

【1241】 步驟 a) *6-[(4-溴吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1242】 向 4-溴吡唑 (2000 mg, 13.6 mmol) 在 DCE (40 mL) 中之溶液中添加 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (6840 mg, 20.4 mmol)、吡啶 (2153 mg, 27.2 mmol)、硼酸 (841 mg, 13.6 mmol) 及 $Cu(OAc)_2$ (3670 mg, 18.4 mmol)。將混合物於 70°C 在 O_2 下攪拌 12 小時。將反應混合物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾。將殘餘物在石油醚 (10 mL) 中研磨並攪拌 10 分鐘。過濾收集固體，以得到灰白色固體狀標題化合物（2867 mg，8.09 mmol，59% 產率）。MS (ESI): m/z = 298.1 $[M+H]^+$

【1243】 步驟 b) *6-[(4-溴吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1244】 在 20°C 及 N_2 下，向 6-[(4-溴吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2300 mg, 6.49 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中的溶液中，加入 PtO_2 (920 mg, 4.05 mmol)，然後將混合物在 20°C 及 H_2 氣氛（氣球）下攪拌 1 小時。濾出沉澱並將濾液在真空中乾燥。將殘餘物經管柱層析法（己烷/EtOAc，1:1）純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（2200 mg，6.18 mmol，95% 產率）。

【1245】 MS (ESI)：m/z = 302.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

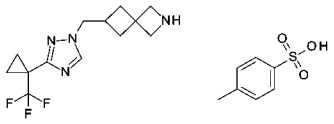
【1246】 步驟 c) *6-[[4-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1247】 在 N_2 下，向 6-[(4-溴吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1700 mg, 4.77 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (4 mL) 中的溶液中，加入 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸己二醇酯 (1270 mg, 5.73 mmol)、K_2CO_3 (1980 mg, 14.3 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]氯化鈀 (II) (390 mg, 0.48 mmol)。將混合物在 N_2 環境下於 80 °C 攪拌 12 小時。濾出沉澱並且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物經管柱層析法 (PE/EA, 0%-60%) 純化。將反應混合物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到淺棕色固體狀標題化合物（1134.0 mg，3.05 mmol，64 % 產率）。MS (ESI): m/z = 372.1 $[M+H]^+$

【1248】 步驟 d) *6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

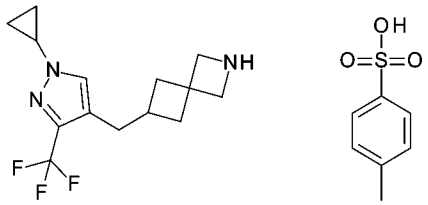
【1249】 向 6-[[4-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 2.69 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液中加入二苯基(甲基)銃四氟硼酸鹽 (1008 mg, 3.5 mmol)。將懸浮液冷卻至 0°C 並逐滴加入 NaHMDS/THF (1 M) (10.8 mL, 10.8 mmol)。將反應混合物升溫至 20°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到淺黃色固體狀標題化合物（432 mg，1.12 mmol，42% 產率）。MS (ESI): m/z = 386.1 $[M+H]^+$

【1250】 與實例 B.377 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.384		6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	3-溴-1H-1,2,4-三唑	287.0 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.379

6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1251】 在 25°C 向 6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (790 mg, 2.05 mmol) 在 EtOAc (8 mL) 中的混合物中加入對甲苯磺酸 (388 mg, 2.25 mmol)，然後將反應混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中加入 20 mL 去離子水及 2 mL ACN，然後將其凍乾以得到黃色油狀標題化合物（811 mg，1.77 mmol，85% 產率）。MS (ESI)：m/z = 286.1 [M-TsOH+H]$^+$

【1252】 步驟 a) *6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1253】 在 20°C，向 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (5009 mg, 14.9 mmol)、4-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (2920 mg, 13.6 mmol) 在 1,4-二噁烷 (73 mL)、水 (14.6 mL) 中的溶液中，加入碳酸鉀 (3750 mg, 27.2 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀

(II) 二氯甲烷錯合物 (554 mg, 0.68 mmol)，然後將反應在 100°C 及 N_2 下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由快速矽膠層析法純化（0% 至 40% 乙酸乙酯/石油醚的沖提液），以得到粗產物，將其進一步藉由快速矽膠層析法純化（0% 至 40% 乙酸乙酯/石油醚的沖提液），以得到黃色油狀標題化合物（790 mg，2.3 mmol，17% 產率）。MS (ESI): m/z = 288.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

【1254】 步驟 b) *6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1255】 在 20°C，向 6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.75 mmol)、環丙基硼酸 (600 mg, 6.99 mmol) 在 DCE (6 mL) 中的混合物中，加入吡啶 (0.42 mL, 5.24 mmol)、硼酸 (108 mg, 1.75 mmol)、二乙酸銅 (698 mg, 3.5 mmol)，然後將反應混合物在 100°C 及 O_2（氣球）下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並然後用水 50 mL 稀釋，並且用 EtOAc 150 mL (50 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將其藉由矽膠層析法（0% 至 28% 乙酸乙酯/石油醚）純化，以得到無色油狀標題化合物（350 mg，0.91 mmol，52%）。MS (ESI): m/z = 328.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

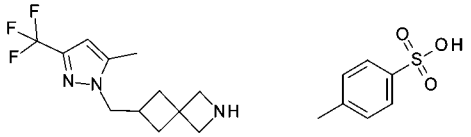
【1256】 步驟 c) *6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1257】 在 25°C，向 6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (720 mg, 1.88 mmol) 在 EtOAc (15 mL) 中的混合物中，加入 Pd/C（濕，216 mg，10%），然後在 25°C 及 H_2 (15 Psi) 下將反應混

合物攪拌 0.5 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到無色油狀標題化合物（640 mg，1.66 mmol，88.4% 產率）。MS (ESI): m/z = 330.0 [M-C_4H_8+H]$^+$。

實例 B.381

6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1258】將 6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (3.8 g，10.57 mmol，1.0 當量) 及對甲苯磺酸 (4.55 g，26.43 mmol，2.5 當量) 在 EtOAc (70 mL) 中之混合物在 25°C 攪拌 24 小時。然後將反應混合物濃縮，並從 MTBE 結晶，以得到白色固體狀 4-甲基苯磺酸;6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷 (3940 mg，9.13 mmol，86% 產率)。MS (ESI): m/z = 260.2 [M+H]$^+$

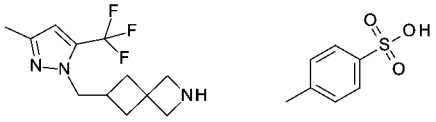
【1259】步驟 a) *6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1260】向 6-(羥甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 4.4 mmol) 在甲苯 (20 mL) 中的溶液中加入 3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS: 10010-93-2) (660 mg, 4.4 mmol) 及 (氰基亞甲基)三丁基正膦 (1590 mg, 6.6 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛下於 100°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到深棕色粉末狀標題化合物（485 mg，1.35 mmol，31% 產率）。MS (ESI): m/z = 304.0 [M+H]$^+$

【1261】註：亦產生深棕色油狀區域異構物 6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（735 mg，2.05 mmol，46.5% 產率）。MS (ESI): m/z = 304.0 $[M+H]^+$

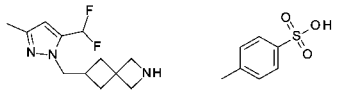
實例 B.382

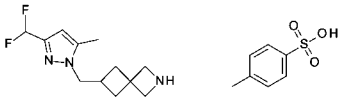
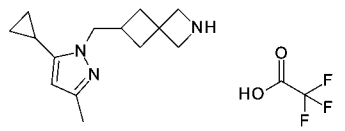
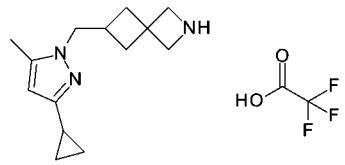
6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸



【1262】將 6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯（在 B.381，步驟 a) 中產生為區域異構物）(2.3 g, 6.4 mmol) 及對甲苯磺酸 (2755 mg, 16.0 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中的混合物在 25°C 攪拌 24 小時。將反應混合物濃縮並從 MTBE 中結晶，以得到白色固體狀標題化合物（1468 mg，3.4 mmol，53 % 產率）。MS (ESI): m/z = 260.2 $[M+H]^+$

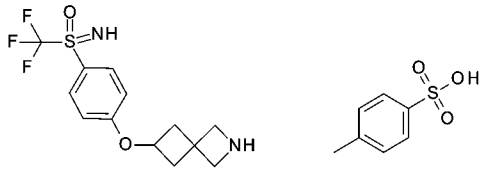
【1263】與實例 B.381/B.382 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元的區域異構物對。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.392		6-[[5-(二氟甲基)-3-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑 (CAS: 936033-61-3)	242.1 $[M-TsOH+H]^+$

B.393		6-[[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑 (CAS: 936033-61-3)	242.1 [M-TsOH+H]$^+$
B.411	 * 與 B.412 之混合物，在脲偶合後可能分離	6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	5-環丙基-3-甲基-1H-吡唑 (CAS: 1343588-67-9)	232.2 [M-TFA+H]$^+$
B.412	 * 與 B.411 之混合物，在脲偶合後可能分離	6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸	5-環丙基-3-甲基-1H-吡唑 (CAS: 1343588-67-9)	232.2 [M-TFA+H]$^+$

實例 B.386

[4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸



【1264】 向 6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (380 mg, 0.9 mmol) 在 EtOAc (5 mL) 中的溶液中加入對甲苯磺酸 (206 mg, 1.08 mmol) 並在 25°C 攪拌 18 小時，然後將反應混合物蒸發並藉由 HPLC 純化，以得到黃色固體狀標題化合物（143 mg，0.29 mmol，31% 產率）。MS (ESI): m/z = 321.0 $[M+H]^+$

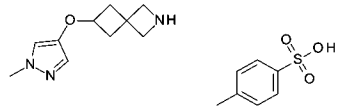
【1265】 *步驟 a) 4-(三氟甲基碸亞胺基)苯酚*

【1266】 在 0°C 在空氣中，向亞胺基-側氧-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]-(三氟甲基)-λ6-硫烷 (CAS: 1798336-50-1) (1.5 g, 4.48 mmol) 在 THF (75 mL) 中的攪拌溶液中，加入碳酸氫鈉 (376 mg, 4.48 mmol) 在水 (7.5 mL) 中的溶液，然後緩慢加入過氧化氫 (1522 mg, 44.8 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌 4 小時。在乾燥並濃縮前，將所得混合物用水及亞硫酸氫鈉水溶液洗滌，以得到黃色固體狀 4-(三氟甲基碸亞胺基)苯酚（1.0 g，4.44 mmol，94% 產率）。MS (ESI): m/z = 226.0 $[M+H]^+$

【1267】 *步驟 b) 6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

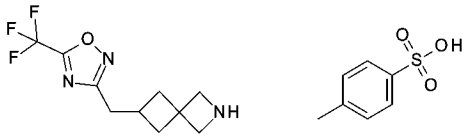
【1268】 向 4-(三氟甲基碸亞胺基)苯酚 (1.0 g, 4.44 mmol) 及 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (947 mg, 4.44 mmol) 的混合物中加入氰基亞甲基三丁基正膦 (2140 mg, 8.88 mmol) 在甲苯 (30 mL) 中的溶液，並且將所得混合物在 120°C 加熱並攪拌 48 小時。將反應溶液濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（己烷/MTBE (10%-100%)）純化，以得到黃色固體狀標題化合物（320 mg，0.76 mmol，16 % 產率）。MS (ESI): m/z = 365.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

【1269】 與實例 B.386 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.390		6-(1-甲基吡唑-4-基)氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸	1-甲基吡唑-4-醇	194.2 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.400

3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸



【1270】 將 6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (350 mg, 1.01 mmol) 及對甲苯磺酸 TsOH (208 mg, 1.21 mmol) 在 乙酸乙酯 (10 mL) 中之混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物溶解在 MeCN (2.0 mL)、水 (20.0 mL) 中並凍乾，以得到白色固體狀標題化合物 (410 mg，0.98 mmol，91% 產率)。MS (ESI)：

m/z = 248.0 [M-TsOH+H]$^+$

【1271】 步驟 a) *6-[(2Z)-2-胺基-2-羥基亞胺基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1272】 在 25°C 向羥胺; 鹽酸鹽 (2353 mg, 33.9 mmol) 在乙醇 (25 mL) 中之混合物中添加 TEA (3426 mg, 33.9 mmol)。1 小時後，將 6-(氰基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (**B.349**，步驟 a)) (4000 mg, 16.9 mmol) 添加至反應混合物中，然後將反應在 50°C 再攪拌 12 小時。將反應在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物溶解在水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取，並且將合

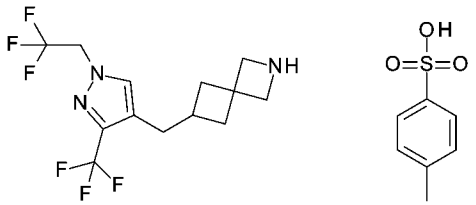
併之萃取物在減壓下濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (4.5 g，16.7 mmol，99% 產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): m/z = 270.1 $[M+H]^+$

【1273】 步驟 b) *6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1274】 在 30°C 向 6-[(2Z)-2-胺基-2-羥基亞胺基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (800 mg, 2.97 mmol) 在甲醇 (20 mL) 中之溶液添加 NaOMe (MeOH 溶液) (1.19 mL, 5.94 mmol) 及三氟乙酸乙酯 (2110 mg, 14.9 mmol)。然後將反應在 50°C 攪拌 12 小時。將反應在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物溶解在水 (20 mL) 中，反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，並且將合併之萃取物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到無色油狀標題化合物 (360.0 mg，1.04 mmol，34.9% 產率)。MS (ESI)：m/z = 292.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.408

6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1275】 在 20°C 向 6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.05 g, 2.46 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中之混合物中添加對甲苯磺酸 (465 mg, 2.7 mmol)，然後將反應混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。然後向殘餘物中添加 20

mL 去離子水及 2 mL CAN。將混合物凍乾，以得到淺黃色油狀標題化合物 (1224 mg，2.45 mmol，99% 產率)。MS (ESI): m/z = 328.0 $[M+H]^+$。

【1276】 步驟 a) *6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

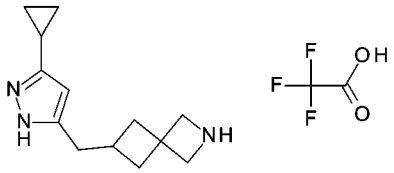
【1277】 在 0°C 向 6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (**B.379**，步驟a) (2000 mg, 5.83 mmol)、碳酸銫 (5694 mg, 17.5 mmol) 在 DMF (20 mL) 中之混合物中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (2704 mg, 11.7 mmol) 在 DMF (2 mL) 中之溶液，並將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物，其藉由急速矽膠層析法 (0% 至 28% 乙酸乙酯/石油醚的溶析液) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g，2.59 mmol，44% 產率)。MS (ESI): m/z = 370.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

【1278】 步驟 b) *6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1279】 在 20°C 向 6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1000 mg, 2.35 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中之混合物中添加 Pd/C (300 mg，10%，濕)，然後將反應混合物在 H_2 下在 20°C 攪拌 1 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到無色油狀 6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.05 g，2.46 mmol,104% 產率)。MS (ESI): m/z = 372.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。

實例 B.409

6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸



【1280】 向 6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (180 mg, 567 μmol) 在二氯甲烷 (2.44 mL) 中之溶液中添加 TFA (647 mg, 437 μL, 5.67 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 374mg 粗製標題化合物，其不經進一步純化即使用，純度大約 50%，且主要污染物為過量 TFA。MS (ESI)：m/z = 218.2 $[M-TFA+H]^+$。

【1281】 步驟 a) *6-(4-環丙基-2,4-二側氧-丁基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

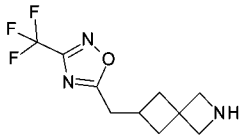
【1282】 在 0°C 向 6-(2-乙氧基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2173992-27-) (2000 mg, 7.06 mmol) 在 THF (20 mL) 中之溶液中添加 NaH (791 mg, 19.8 mmol)。0.5 小時後，在 0°C 添加甲基環丙基酮 (594 mg, 7.06 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。在 25°C 藉由添加 H_2O (10 mL) 將反應混合物淬滅，然後用 H_2O (10 mL) 稀釋並用 EtOAc (10mL x 3) 萃取。合併之有機層用飽和 NaCl 水溶液 (10 mL x 3) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (600 mg，1.87 mmol，26% 產率)。MS (ESI): m/z = 266.2 $[M-C_4H_8+H]^+$。

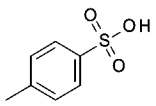
【1283】 步驟 b) *6-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1284】 在 20°C 向 6-(4-環丙基-2,4-二側氧-丁基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (540 mg, 1.68 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加肼 (108 mg, 3.36 mmol)，並將所得混合物在 60°C 攪拌 1 小時。過濾液體藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到無色油狀標題化合物 (458 mg，1.44 mmol，77% 產率)。MS (ESI): m/z = 262.1 $[M-C_4H_8+H]^+$。

實例 B.414

5-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸





【1285】 在 80°C 向 6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (118.0 mg, 0.34 mmol) 在 EtOAc (2 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸 (70.2 mg, 0.41 mmol)，並攪拌 12 小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中添加去離子水並凍乾，以得到白色固體狀標題化合物 (125 mg，0.3 mmol，84% 產率)。MS (ESI)：m/z =248.1 $[M-TsOH+H]^+$

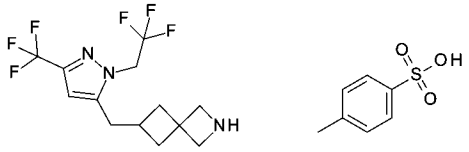
【1286】 步驟 a) *6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1287】 在 25°C 向 6-(2-乙氧基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2173992-27-1) (300 mg, 1.06 mmol)、2,2,2-三氟-N'-羥基-乙脒 (CAS: 4314-35-6) 在甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉在 MeOH 中之溶液 (5 M) (0.42 mL, 2.12 mmol)，然後將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到黃色油狀標題化合物 (120 mg，0.35 mmol，33% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06 (d, J = 7.6

Hz, 2H), 2.71 (spt, J = 7.9 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS (ESI)：m/z =292.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.415

6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1288】將對甲苯磺酸 (247 mg, 1.43 mmol) 及 6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (510 mg, 1.19 mmol) 在 EtOAc (5 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中添加去離子水並凍乾，以得到無色油狀標題化合物 (550 mg，1.1 mmol，92.3% 產率)。MS (ESI)：m/z =328.0 $[M-TsOH+H]^+$

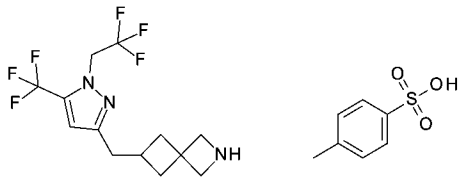
【1289】步驟 a) *6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1290】在 0°C 向 6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (在 **P.7** 步驟 c) 之合成中產生) (1.5 g, 4.34 mmol) 在 THF (15 mL) 中之溶液中添加 NaH (261 mg, 6.51 mmol)，保持 0.5 小時。然後在 20°C 添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (2016 mg, 8.69 mmol)，並將反應攪拌 12 小時。將反應緩慢用冰淬滅，然後用 EtOAc (20 mL×3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (20mL×3) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到黃色固體狀的位置異構物 6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (240.0 mg，

0.56 mmol，12.93% 產率) (粗製) 及 6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (800 mg，1.87 mmol，43.1% 產率) (粗製)。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，以得到無色油狀標題化合物 (530 mg，1.24 mmol，66% 產率)。MS (ESI)：m/z =372.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.416

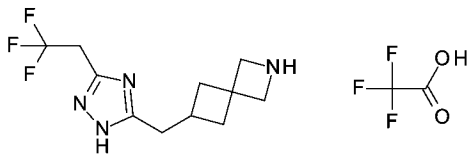
6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1291】將對甲苯磺酸 (43.5 mg, 0.25 mmol) 及 6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (來自 **B.415** 步驟 a) 之位置異構物產物) (90.0 mg, 0.21 mmol) 在 EtOAc (2 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中添加去離子水並凍乾，以得到灰白色固體狀 4-甲基苯磺酸;6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷 (95.4 mg，0.19 mmol，88.31% 產率)。MS (ESI)：m/z =328.0 $[M-TsOH+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.56 - 8.34 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.16 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H)

實例 B.443

6-[[3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 2,2,2-三氟乙酸



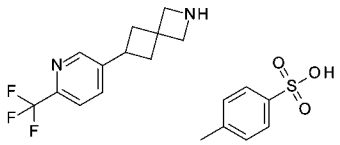
【1292】向 6-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (155 mg, 430 µmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加 TFA (490 mg, 331 µL, 4.3 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 31 8mg 的黏稠黃色油狀粗製標題化合物，純度為約 50%，主要污染物為過量 TFA，其不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z =261.2 $[M-TFA+H]^+$

【1293】步驟 a) *6-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1294】向 3,3,3-三氟丙醯肼 (CAS: 934171-99-0) (272 mg, 1.91 mmol) 及 6-(2-胺基-2-亞胺基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯; 乙酸 (**B.349**，步驟 c)) (600 mg, 1.91 mmol) 在 DMF (5 mL) 中之溶液中，在 25°C 在 N_2 環境下添加 EtONa (195 mg, 2.87 mmol)。然後將反應在 100°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。反應藉由製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg，0.55 mmol，29% 產率)。MS (ESI)：m/z =361.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 2.84 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (td, J = 7.9, 15.6 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 2.4, 8.0, 10.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

實例 B.493

6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸

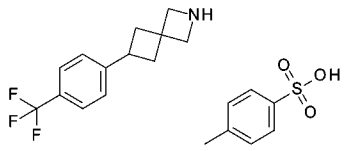


【1295】將 6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1450 mg，4.24 mmol) 及對甲苯磺酸 (1605 mg，9.32 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 中的混合物在 80°C 攪拌 16 小時。過濾反應混合物，濃縮濾餅以得到灰白色固體狀標題化合物（2110 mg，3.6 mmol，84% 產率）。MS (ESI)：m/z = 243.3 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【1296】步驟 a) *6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

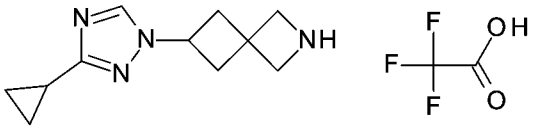
【1297】兩個批次平行運作。將 6-碘-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.0 g，3.09 mmol)、2-三氟甲基吡啶-5-硼酸 (1180 mg，6.19 mmol)、雙(三甲基矽烷基)醯胺化鈉的 THF 溶液 (6.19 mL，6.19 mmol)、反-2-胺基環己醇鹽酸鹽 (28.2 mg，0.190 mmol) 及碘化鎳(II) (58.0 mg，0.190 mmol) 一起置入於 2-丙醇 (10 mL) 中的微波管中。將經密封之管在微波下在 110°C 加熱 2.5 小時。用 H_2O 緩慢淬滅反應。殘餘物藉由快速矽膠層析純化 (用 0 至 20% 乙酸乙酯/石油醚梯度溶析) 以得到黃色固體狀標題化合物（1.5 g，4.38 mmol，71% 產率）。MS (ESI)：m/z = 287.2 $[M\text{-}tBu+H]^+$

【1298】與實例 B.493 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.538		6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	4-(三氟甲基)苯基]硼酸	242.1 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.494

6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1299】 在 25°C 向 6-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (6.00 g，19.7 mmol) 在 DCM (120 mL) 中的溶液中加入 TFA (46.2 g，405 mmol，30 mL)。將混合物在 30°C 攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮以得到殘餘物。將粗產物不經進一步純化直接使用於下一步。標題化合物 (14.0 g，粗品) 不經進一步純化即直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 205.2 [M+H]$^+$

【1300】 步驟 a) *6-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1301】 在 0°C 向 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS：1147557-97-8) (10.0 g，46.9 mmol) 在 DCM (200 mL) 中的溶液中逐滴加入 TEA (7.12 g, 70.3 mmol, 9.79 mL) 及 MsCl (6.90 g, 60.2 mmol, 4.66 mL)。將混合物在 30°C 攪拌 2 小時。藉由加入 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) 淬滅反應混合物，然後用 DCM (300 mL x 2) 萃取。合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃

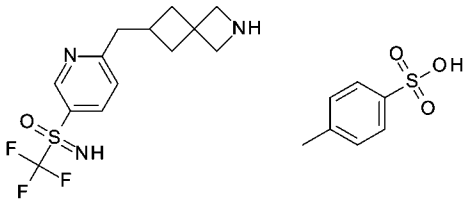
縮，以得到殘餘物（13.5 g 粗品，46.3 mmol，98.8% 產率），其不經進一步純化即直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 236.2 $[M+H]^+$

【1302】 步驟 b) *6-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1303】 在 25°C 向 6-甲基磺醯氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (12.0 g，41.2 mmol，90.0% 純度) 在 ACN (200 mL) 中的溶液中添加 3-環丙基-1H-1,2,4-三唑 (CAS：1211390-33-8) (4.50 g，41.2 mmol) 及 Cs_2CO_3 (26.8 g，82.4 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由 SFC 進一步分離以獲得棕色固體狀標題化合物（6.77 g，22.2 mmol，54.0% 產率）。MS (ESI): m/z = 305.2 $[M+H]^+$

實例 B.504

[6-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3-吡啶基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ6-硫烷;4-甲基苯磺酸



【1304】 在 20°C 向 6-[[5-(三氟甲基碸亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (4.8 g, 11.4 mmol) 在 EtOAc (48 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸 (2.36 g, 13.7 mmol)。然後將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物濃縮以去除溶劑，然後添加去離子水並將混合物凍乾，以得到棕色固體狀標題化合物 (5608 mg，11.4 mmol，93.8% 產率)。MS (ESI)：m/z = 320.0 $[M-TsOH+H]^+$

【1305】步驟 a) *6-[[5-(三氟甲基氫硫基)-2-吡啶基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1306】在 20°C 向 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (58.8 g, 175 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基氫硫基)吡啶 (CAS: 1204234-95-6) (37.5 g, 175 mmol) 及 K_2CO_3 (48.5 g, 351 mmol) 在 1,4-二噁烷 (400 mL) 及水 (80 mL) 中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl_2•DCM (14.3 g, 17.5 mmol)，將混合物在 80°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，其藉由矽膠層析法 (0 至 30% 乙酸乙酯/石油醚之溶析液) 純化並在減壓下濃縮，以得到灰白色固體狀標題化合物 (28500 mg，73.8 mmol，42.1% 產率)。MS (ESI)：m/z = 331.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1307】步驟 b) *6-[[5-(三氟甲基氫硫基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

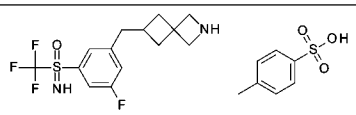
【1308】在 30°C 向 6-[[5-(三氟甲基氫硫基)-2-吡啶基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (28.0 g, 72.5 mmol) 在 EtOAc (280 mL) 中之溶液中添加濕 Pd/C (28.0 g)，然後將混合物在 30°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 6-[[5-(三氟甲基氫硫基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (27.0 g，69.5 mmol, 96% 產率)。MS (ESI)：m/z = 333.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1309】步驟 c) *6-[[5-(三氟甲基碸亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1310】在 20°C 向 6-[[5-(三氟甲基氫硫基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (20.0 g, 51.5 mmol) 在 HFIP (300 mL) 中之溶液中添加

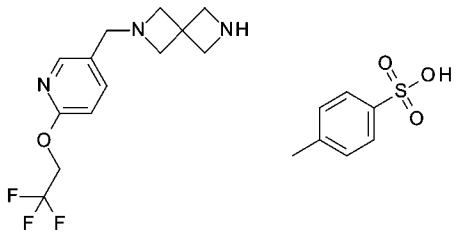
$PhI(OAc)_2$ (69.7 g, 216 mmol) 及 NH_2COONH_4 (12.1 g, 154 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將混合物在真空下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN) 純化並凍乾，以得到深棕色油狀標題化合物 (4.0 g，9.54 mmol，18.5% 產率)。MS (ESI)：m/z = 364.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1311】 與實例 B.504 類似，使用相關商用建構單元產生以下建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.541		[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-氟-苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷; 4-甲基苯磺酸	1-溴-3-氟-5-(三氟甲基氫硫基)苯 (C.24)	337.0 [M-TsOH+H]⁺

實例 B.520

2-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸

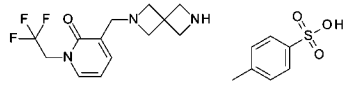
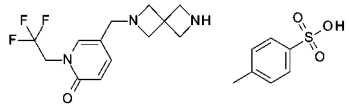


【1312】 將 6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (800.0 mg, 2.07 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (1.3 g, 6.81 mmol) 在 EtOAc (60 mL) 中之混合物在 55°C 攪拌 2 小時。冷卻至 RT 後，將所獲沉澱物過濾，用 EtOAc 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g，1.74 mmol，80.1% 產率)。MS (ESI): m/z = 288.2 $[M+H]^+$。

【1313】 步驟 a) *6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

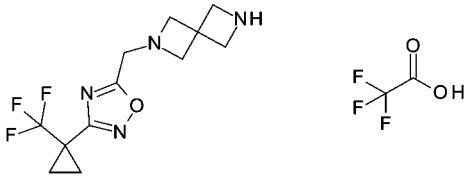
【1314】向攪拌的 6-[(6-側氧-1H-吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.519，步驟 a) (2.7 g, 8.84 mmol) 及碳酸鉀 (4.89 g, 35.4 mmol) 在 DMF (50 mL) 中之懸浮液中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (3.08 g, 13.3 mmol)。然後將 RM 在 RT 攪拌 18 小時。將沉澱物濾出並使濾液在水 (150 mL) 與 TBME (250 mL) 之間分配。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發。粗產物藉由急速層析法 (己烷/MTBE (50% 至 100%)/甲醇 (0 至 100%)) 純化，以得到兩種位置異構物：6-[[6-側氧-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (**B.549** 之前驅物) (750 mg，1.94 mmol，20.8% 產率)，MS (ESI)：m/z =388.2 $[M+H]^+$)；以及 6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.1 g，2.84 mmol，30.51% 產率)，MS (ESI)：m/z = 388.0 $[M+H]^+$)。

【1315】與由 B.519/B.520 所例示之順序類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
B.521		3-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸	2-羥基菸鹼甲醛 (CAS: 36404-89-4)	288.2 $[M-TsOH+H]^+$
B.549		5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮; 4-甲基苯磺酸	6-側氧-1H-吡啶-3-甲醛 (CAS: 106984-91-2)	288.0 $[M-TsOH+H]^+$

實例 B.526

5-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基甲基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑; 三氟乙酸



【1316】 向 6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (231 mg, 595 μmol) 在二氯甲烷 (1.98 mL) 中之溶液中添加 TFA (678 mg, 458 μL, 5.95 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 478 mg 淺黃色黏稠油狀粗製所需產物，純度為約 50%，主要污染物為過量 TFA。粗製品不經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z = 289.2 $[M+H]^+$

【1317】 步驟 a) *6-[2-[(Z)-[胺基-[1-(三氟甲基)環丙基]亞甲基]胺基]氧-2-側氧-乙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

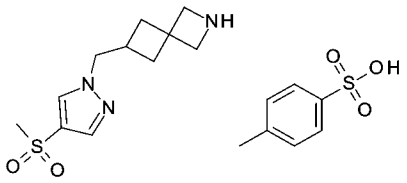
【1318】 將 2-(2-三級丁氧基羰基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸 (CAS: 1937278-38-0) (1.45 g, 5.66 mmol) 及 CDI (1.1 g, 6.79 mmol) 在 DMF (10 mL) 中之溶液在室溫攪拌 3 小時。將 N'-羥基-1-(三氟甲基)環丙烷甲脒 (CAS: 2172624-76-7) (951 mg, 5.66 mmol) 添加至溶液中，並在 30°C 攪拌 12 小時。反應藉由製備型 HPLC (水 (NH_4HCO_3)-ACN 27% 至 57%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (670 mg，1.65 mmol，29% 產率)。MS (ESI)：m/z = 407.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.26 (br s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.10 (m, 4H)

【1319】 步驟 b) *6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1320】 將 6-[2-[(Z)-[胺基-[1-(三氟甲基)環丙基]亞甲基]胺基]氧-2-側氧-乙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.48 mmol) 及 Bu_4NF (0.37 mL，0.37 mmol，0.25 當量) 在 THF (15 mL) 中之溶液在 70°C 攪拌 1 小時。反應藉由製備型 TLC (PE: EtOAc=1:1) 純化為粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN 18% 至 48%) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (260 mg，0.67 mmol，43% 產率)。MS (ESI)：m/z = 389.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 4.00 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 1.52 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.48 (br d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

實例 B.528

6-[(4-甲基磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1321】 將 6-[(4-甲基磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.29 g, 3.63 mmol) 及對甲苯磺酸 (750 mg, 4.36 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之混合物在 80°C 在 N_2 氣球下攪拌 12 小時。將反應濃縮並將殘餘物溶解在水 (30 mL) 中。將溶液凍乾，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (1.46 g，3.41 mmol，90% 產率)。MS (ESI)：m/z = 256.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.58 (br s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 7.9, 15.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H)。

【1322】 步驟 a) *6-[(4-碘吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1323】 在 O_2 環境下向 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (45.6 g, 136 mmol)、4-碘吡唑 (24.0 g, 123 mmol)、硼酸 (7.65 g, 123 mmol) 及吡啶 (30 mL, 371 mmol) 在 DCE (230 mL) 中之溶液中添加二乙酸銅 (49.4 g, 247 mmol)。將混合物在 70°C 在 O_2 環境下攪拌 12 小時。將反應濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上純化，用 PE/EtOAc (4:1) 溶析，以得到粗產物，其藉由製備型 HPLC (水(FA)-ACN 55% 至 75%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (17.7 g，44.1 mmol，35.6% 產率)。MS (ESI)：m/z = 346.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1324】 步驟 b) *6-[(4-甲基磺醯基吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

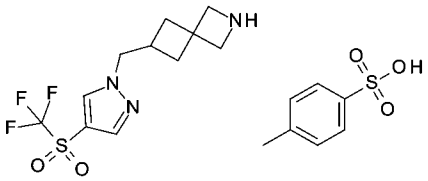
【1325】 在 110°C 向 6-[(4-碘吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.0 g，4.98 mmol，1.0 當量) 在 DMSO (30 mL) 中之溶液中添加甲磺酸鈉 (1.18 g，9.97 mmol，2.0 當量)、$Cu(OTf)_2$ (361 mg, 1.0 mmol) 及 (R,R)-1,2-雙(N-甲基胺基)環己烷 (142 mg, 1.0 mmol) 持續 12 小時。將反應濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上純化，用 PE/EtOAc (1:2) 溶析，以得到白色固體狀標題化合物 (1.45 g，4.1 mmol，82 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 298.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1326】 步驟 c) *6-[(4-甲基磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1327】 在 25°C 向 6-[(4-甲基磺醯基吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.25 g, 3.54 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (0.5 g, 0.35 mmol)，並在 H_2 氣球 (760 mm Hg) 下攪拌 1 小時。將反應過濾並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1.15 g，3.24 mmol，91 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 300.3 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.529

6-[[4-(三氟甲基磺醯基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷 4-甲基苯磺酸



【1328】 將 6-[[4-(三氟甲基磺醯基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (630 mg, 1.54 mmol) 及對甲苯磺酸 (317.97 mg，1.85 mmol，1.2 當量) 在 EtOAc (20 mL) 中之混合物在 80°C 在 N_2 氣球下攪拌 12 小時。將反應濃縮並將殘餘物溶解在 H_2O (30 mL) 中。將溶液凍乾，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (738 mg，1.53 mmol，97% 產率)。MS (ESI): m/z = 310.1 $[M+H]^+$

【1329】 步驟 a) *6-[[4-(三氟甲基氫硫基)吡唑-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1330】 在密封管中，在 90°C 向 6-[(4-碘吡唑-1-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.528，步驟 a) (30.0 mg, 0.07 mmol) 在 ACN (3 mL) 中之溶液中添加三氟甲烷硫醇銀(I) (46.9 mg, 0.22 mmol)、CuI (28.5 mg, 0.15 mmol) 及 2-吡啶-2-基吡啶 (23.4 mg, 0.15 mmol)，保持 12 小時。將反應濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN] 52% 至 82%) 純化，以得到黃色固體狀

標題化合物 (13.0 mg，0.03 mmol，46 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 320.1 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1331】 步驟 b) *6-[[4-(三氟甲基氫硫基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

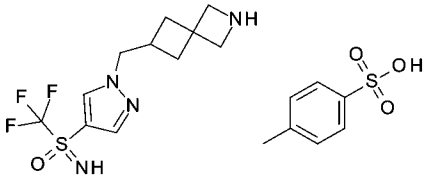
【1332】 在 25°C 向 6-[[4-(三氟甲基氫硫基)吡唑-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.8 g, 7.46 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (1.0 g, 0.75 mmol)，並在 H_2 氣球 (760 mm Hg) 下攪拌 1 小時。將反應過濾並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (2.8 g，7.42 mmol，99 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 322.2 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1333】 步驟 c) *6-[[4-(三氟甲基磺醯基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1334】 在 0°C 向 6-[[4-(三氟甲基氫硫基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.0 g, 2.65 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (4 mL)、ACN (4 mL) 及水 (8 mL) 中之溶液中添加高碘酸鈉 (1.13 g, 5.3 mmol) 及氯化釕(III) 水合物 (59.7 mg，0.26 mmol)，然後將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將反應濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN 50% 至 80%) 純化，以得到灰色固體狀標題化合物 (630 mg，1.54 mmol，58 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 354.3 [M-C_4H_8+H]$^+$

實例 B.530

[1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)吡唑-4-基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷;4-甲基苯磺酸



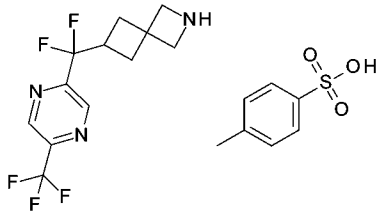
【1335】 將 6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (650 mg, 1.59 mmol) 及對甲苯磺酸 (329 mg, 1.91 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中之混合物在 80°C 在 N_2 氣球下攪拌 12 小時。將反應濃縮並將殘餘物溶解在 H_2O (30 mL) 中。將溶液凍乾，以得到淺黃色油狀標題化合物 (623 mg，1.3 mmol，77% 產率)。MS (ESI): m/z = 309.1 $[M+H]^+$

【1336】 步驟 a) *6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1337】 將 6-[[4-(三氟甲基氫硫基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.529，步驟 b) (1.8 g, 4.77 mmol)、$PhI(OAc)_2$ (6.14 g, 19.1 mmol) 及 NH_2COONH_4 (1.49 g, 19.1 mmol) 在 TFE 中之混合物在 30°C 攪拌 12 小時。將反應濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN, 60% 至 80%) 純化，以得到灰色固體狀標題化合物 (650 mg，1.59 mmol，33 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 353.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.531

6-二氟-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1338】 向 6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (77 mg, 196 μmol) 在乙酸異丙酯 (3 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (82.1 mg, 432 μmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將反應混合物在

真空中濃縮，以得到無色油狀 6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷 1:2 4-甲基苯磺酸 (163 mg, 99%)。MS (ESI): m/z = 293.0 $[M+H]^+$

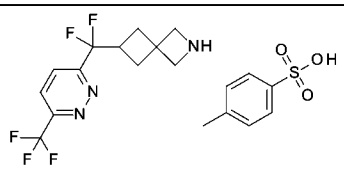
【1339】 步驟 a) *6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1340】 向 6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.4，步驟 c) (5.3 g, 14.8 mmol) 在 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之溶液中添加 SeO_2 (16.5 g, 148 mmol)。將反應混合物在 105°C 攪拌 4 小時。將反應濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水(FA)-ACN，50% 至 80%) 純化，以得到黃色固體狀粗製標題化合物 (550 mg，1.48 mmol，10% 產率)。MS (ESI)：m/z = 316.1 $[M-C_4H_8+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.66 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 1.36 (s, 9H)

【1341】 步驟 b) *6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

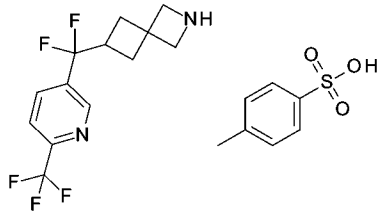
【1342】 在 N_2 環境下，在 0°C 向 6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (750 mg, 2.03 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液中逐滴添加 DAST (5.0 mL, 37.8 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將反應混合物逐滴倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) 中，然後用 DCM (50 mL x 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水(FA)-ACN 58% 至 88%) 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (510 mg，1.3 mmol，64 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 337.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1343】 與實例 B.531 類似，以下建構單元係使用相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
B.532		6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸	6-[[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.11，步驟 c)	294.0 [M-TsOH+H]$^+$

實例 B.533

6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1344】 向 6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (77 mg, 196 μmol) 在乙酸異丙酯 (3 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (82.1 mg, 432 μmol)。將混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將反應混合物在真空中濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (163 mg, 99%)。MS (ESI): m/z = 293.0 $[M+H]^+$

【1345】 步驟 a) *6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1346】 在 -78°C 向 6-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 2428601-18-5) (4.3 g, 15.1 mmol) 及 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶 (6.83 g, 30.2 mmol) 在 THF (100 mL) 中之溶液中添加 n-BuLi (18.2 mL, 45.4 mmol)，保持 1 小時。然後將反應混合物在 30°C 攪拌 12 小時。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液 (500 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (60 mL x 3) 萃取。有機層用鹽水

洗滌。殘餘物藉由急速層析法在矽膠純化，用 PE/EtOAc (2:1) 溶析，以得到棕色固體狀標題化合物 (1400 mg，3.78 mmol，25% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 9.17 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

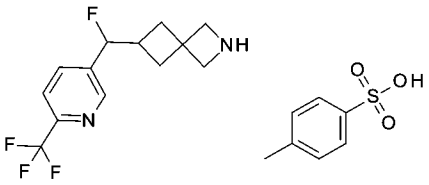
【1347】 請注意，同時生成棕色油狀位置異構物：6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1100 mg，2.97 mmol，20% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 8.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.1, 4.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.55 (br dd, J = 8.3, 12.1 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H)

【1348】 步驟 b) *6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1349】 在 N_2 環境下，在 0°C 向 6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (750 mg, 2.03 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液中逐滴添加 DAST (5.0 mL, 37.8 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將反應混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) 中，然後用 DCM (50 mL x 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水 (FA)-ACN 58% 至 88%) 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (510 mg，1.3 mmol，64 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 337.0 $[M-C_4H_8+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 8.87 (s, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 4H), 3.18 - 2.96 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)

實例 B.534

6-[氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1350】 向 6-[氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (42 mg, 112 μmol) 在乙酸乙酯 (3.2 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸 (38.6 mg, 224 μmol)，並將混合物加熱回流 1 小時。將澄清的無色溶液冷卻至 RT，並在旋轉蒸發器中濃縮並在 HV 上乾燥，以得到標題化合物 (90 mg)。MS (ESI)：m/z = 275.1 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【1351】 步驟 a) *6-[羥基-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

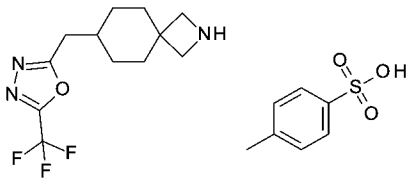
【1352】 將 1.3 M 異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液 (在 THF 中的 1.3 M) (1.7 mL, 2.21 mmol) 冷卻至 0°C。逐滴添加 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶 (500 mg, 2.21 mmol) 在四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液。將混合物在 RT 攪拌 1 小時，然後再次冷卻至 0°C，然後添加 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS: 1440960-67-7) (548 mg, 2.43 mmol) 在 THF 中之溶液。添加完成後，將混合物升溫至 RT 並攪拌1.5小時。藉由添加氯化銨 (水性) 溶液在 0°C 淬滅反應，然後，混合物用水稀釋並用 EtOAc (x 2) 萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法 (庚烷/EtOAc 0 至 60%) 純化，以得到無色泡沫狀標題化合物 (400 mg, 46%)。MS (ESI)：m/z = 417.2 $[M - C_4H_8 + H]^+$

【1353】 步驟 b) *6-[氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1354】將 6-[羥基-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (150 mg, 403 μmol) 溶解在二氯甲烷 (4.62 mL) 中並冷卻至 -20°C。然後添加 1.3 M 4-嗎啉基三氟化硫 (449 mg, 310 μL, 403μmol)，並將混合物攪拌 1 小時，同時將其從 -20°C 升溫，然後在 0°C 再攪拌 1 小時。將反應用冰淬滅，用 2M $KHCO_3$ (水性) 溶液稀釋，並用 2 × DCM 萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法 (庚烷/EtOAc 0% 至 80%) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (42 mg，26% 產率)。MS (ESI)：m/z = 319.0 $[M - C_4H_8 + H]^+$

實例 B.535

2-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基甲基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑; 4-甲基苯磺酸



【1355】向 7-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (46.8 mg, 0.125 mmol) 在二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液中添加 TFA (142 mg, 96.1 μL, 1.25 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 5 小時。在真空中去除揮發物，以得到 95 mg 粗製標題化合物，其不經進一步純化即使用，純度大約 50%，且主要污染物為過量 TFA。MS (ESI)：m/z = 276.3 $[M\text{-}TsOH+H]^+$

【1356】步驟 a) *7-(2-乙氧基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1357】在 0°C 向膦醯基乙酸三乙酯 (4500 mg, 20.1 mmol) 在 THF (8 mL) 中之溶液中緩慢添加 NaH (963 mg，24.1 mmol，1.2 當量)，並攪拌 30 分鐘，然後添加在 THF (200 mL) 中之 7-側氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS:

1363381-22-9) (5284 mg, 22.1 mmol)，並在 0°C 攪拌 1.5 小時。反應溶液用 H_2O 淬滅，用 EtOAc 萃取，有機層用二氧化矽層析管柱 (100% PE 至 PE:EA=10:1) 純化並蒸發，以得到無色油狀標題化合物 (5500 mg，17.8 mmol，89 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 254.2 $[M - C_4H_8 + H]^+$

【1358】 步驟 b) *7-(2-肼基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1359】 將 7-(2-乙氧基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (1500 mg, 4.82 mmol) 及 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (369 mg, 7.22 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 12 小時。進一步添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (425 mg, 7.22 mmol)，並將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將殘餘物倒入水中。將水相用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (30 mL x 3) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (700 mg，2.35 mmol，49% 產率)。MS (ESI)：m/z = 242.2 $[M - C_4H_8 + H]^+$

【1360】 步驟 b) *7-[2-側氧-2-[2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼基]乙基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1361】 向 7-(2-肼基-2-側氧-乙基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (1.2 g, 4.04 mmol) 在 THF (3.12 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸酐 (1.14 mL, 8.07 mmol)，並在 25°C 攪拌 2 小時。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，水相用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併之機相用鹽水 (30 mL × 3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物藉由反相 HPLC (0.1% FA 條件) 純化，以得到標題化合物 (330 mg，0.84 mmol，21% 產率)；MS (ESI)：m/z = 338.1 $[M+H]^+$，

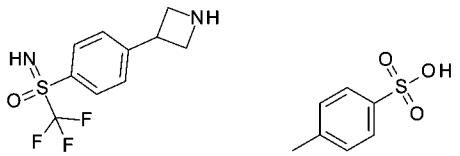
以及雜質 2,2,2-三氟-N'-[2-[2-(2,2,2-三氟乙醯基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙醯基]乙醯肼 (640 mg，1.64 mmol，41% 產率)。

【1362】 步驟 c) *7-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1363】 將 PPh_3 (386 mg, 1.47 mmol) 在 THF (3 mL) 中之溶液用 N_2 吹掃三次，然後添加碘 (374 mg, 1.47 mmol)、TEA (373 mg, 3.69 mmol) 及 7-[2-側氧-2-[2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼基]乙基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (290 mg, 0.74 mmol)，並在 25°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (水(FA)-ACN) 純化並凍乾，以得到黃色固體狀標題化合物 (70 mg，0.19 mmol，25% 產率)；MS (ESI)：m/z = 319.9 $[M+H]^+$

實例 B.539

[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷;4-甲基苯磺酸



【1364】 將 3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (620 mg, 1.7 mmol) 及對甲苯磺酸 (381 mg, 2.21 mmol) 在 EtOAc (6 mL) 中之混合物在 80°C 攪拌 12 小時。向混合物中添加對甲苯磺酸 (29.3 mg, 0.17 mmol)，並在 80°C 再攪拌 12 小時。將反應在真空下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中添加 35 mL 水並凍乾，以得到白色固體狀標題化合物 (740 mg，1.7 mmol，99 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 265.2 $[M-TsOH+H]^+$

【1365】 步驟 a) *3-[4-(三氟甲基氫硫基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

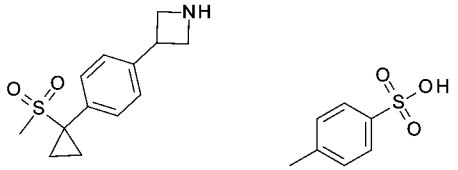
【1366】 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS: 1064194-10-0) (1194 mg, 5.06 mmol)、4-(三氟甲硫基)溴苯 (CAS: 333-47-1) (1000 mg, 3.89 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (43.61 mg, 0.04 mmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (7.74 mg, 0.02 mmol)、TTMSS (967 mg, 3.89 mmol)、Na_2CO_3 (825 mg, 7.78 mmol) 在 DME (20 mL) 中之溶液。將小瓶密封並置於氮氣下。將反應攪拌並用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 遠) 照射，用冷卻風扇將反應溫度保持在 25°C，持續 14 小時。殘餘物藉由反相 HPLC (0.1% FA 條件) 純化以得到淺棕色油狀標題化合物 (590 mg，1.77 mmol，46% 產率)。MS (ESI)：m/z =278.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1367】 步驟 b) *3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1368】 在 25°C 向 3-[4-(三氟甲基氫硫基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (590 mg, 1.77 mmol) 在三氟乙醇 (6.0 mL) 中之溶液中添加 $PhI(OAc)_2$ (2394 mg, 7.43 mmol)、NH_2COONH_4 (414 mg, 5.31 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 3 小時。將兩個等效反應合併進行後處理。將合併之反應混合物在真空中濃縮。殘餘物藉由急速矽膠層析法 (0 至 30% 乙酸乙酯/石油醚之溶析液) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (600 mg，1.65 mmol，93% 產率)。MS (ESI)：m/z =309.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 B.540

3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉; 4-甲基苯磺酸



【1369】 將 3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.85 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (243.55 mg，1.28 mmol，1.5 當量)

在 EtOAc (15 mL)/TBME (15 mL) 中之溶液在 25°C 攪拌 18 小時。將容積蒸發，並將所獲殘餘物與 TBME (150 mL) 一起攪拌 18 小時。將所獲沉澱物過濾，用 TBME 洗滌並在真空中乾燥，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (285 mg，0.67 mmol，72 % 產率)。MS (ESI)：m/z =252.2 $[M+H]^+$

【1370】 步驟 a) *3-[4-(1-甲基磺醯基乙烯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1371】 將 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS: 1613259-77-0) (2900 mg, 8.07 mmol)、1-溴-1-甲基磺醯基-乙烯 (CAS: 35495-31-9) (1718 mg, 9.28 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (989 mg, 1.21 mmol)、碳酸鉀 (2231 mg, 16.1 mmol) 在 THF (50 mL) 及水 (7 mL) 中之混合物在 70°C 在密封小瓶中在氬氣環境下加熱 18 小時。然後將 RM 冷卻至 RT，過濾，用水淬滅，並用 EtOAc (3x50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法 (己烷/MTBE 0 至 70%) 純化，以得到淺紅色半固體狀標題化合物 (870 mg，2.58 mmol，30% 產率)。MS (ESI)：m/z =238.2 $[M+H]^+$

【1372】 步驟 b) *3-[4-(1-甲基磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

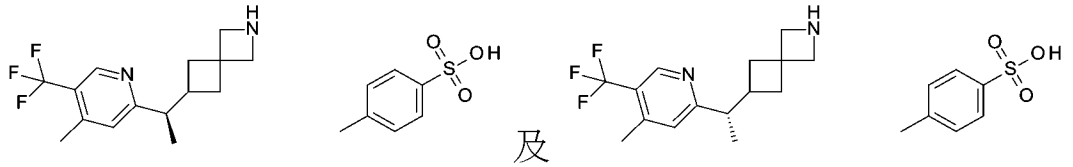
【1373】 在 Ar 下，在 0°C 向攪拌的二苯基(甲基)锍四氟硼酸鹽 (1114 mg, 3.87 mmol) 及 3-[4-(1-甲基磺醯基乙烯基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (870 mg, 2.58 mmol) 在無水 THF (25 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 (2.0 mL, 4.64 mmol) (在 THF 中的 40%)。將反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘，然後在 25°C 攪拌 10 小時。反應混合物用飽和氯化銨水溶液 (15 mL) 淬滅，用水

(50 mL) 稀釋，並且有機物用乙酸乙酯 (2 x 50 mL) 萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發溶劑。粗產物藉由管柱層析法 (己烷/TBME 0 至 80%) 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (300 mg，0.85 mmol，31% 產率)。MS (ESI)：m/z =252.2 $[M-Boc+H]^+$

實例 B.542 及 B.543

6-[(1*R*)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸及 6-[(1*S*)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸

(鏡像異構物的任意分配)



及

【1374】 將 6-[(1R)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (250 mg, 0.65 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (309 mg, 1.63 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中之溶液在 60°C 攪拌 3 小時。冷卻至 RT 後，將所獲沉澱物過濾，用 EtOAc 洗滌並在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 B.542 (237 mg，0.38 mmol，55% 產率)。MS (ESI): m/z =285.2 $[M+H]^+$。以類似方式進行另一鏡像異構物之去保護，以得到白色固體狀標題化合物 B.543 (241 mg，0.38 mmol，58% 產率)。MS (ESI)：m/z =285.2 $[M+H]^+$

【1375】 步驟 a) 6-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【1376】 在 Ar 下，向 -30°C 之 2,2,6,6-四甲基哌啶 (4.31 mL, 25.6 mmol) 在 THF (75 mL) 中之攪拌溶液中添加丁基鋰溶液 (在己烷中的 2.5 M) (10.2 mL,

25.6 mmol)。將溶液在 -30°C 攪拌 30 分鐘並冷卻至 -78°C。逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-2-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)乙基]-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (CAS: 1227056-25-8) (6.61 g, 23.4 mmol) 在 10 mL 乾燥 THF 中之溶液，並將反應混合物在 -78°C 攪拌 30 分鐘。在 -78°C 逐滴添加 6-側氧-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (4500 mg, 21.3 mmol) 在 15 mL 乾燥 THF 中之溶液，並使反應混合物升溫並在室溫攪拌越夜。用水淬滅反應；將混合物真空濃縮，並使殘餘物在水與 DCM 之間分離。有機層用檸檬酸、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以得到殘餘物，其藉由管柱層析法 (1:4 TBME/己烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.1 g，8.88 mmol，41% 產率)。MS (ESI)：m/z =294.2 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1377】 步驟 b) *6-[1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]亞乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

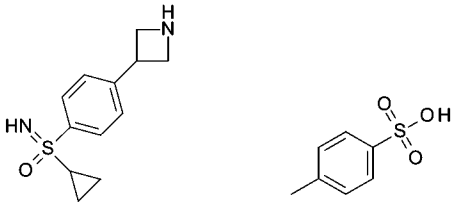
【1378】 將攪拌的 2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶 (1.36 g, 6.93 mmol)、6-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (2.2 g, 6.3 mmol) 及碳酸銫 (4.1 g, 12.6 mmol) 在乾燥 1,4-二噁烷 (110 mL) 中之懸浮液用氬氣沖洗 3 分鐘，添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (771 mg, 0.94 mmol)。將混合物在 80°C 在氬氣環境下攪拌 48 小時。冷卻至 RT 後，將反應混合物過濾，並濃縮濾液。使所獲殘餘物在 EtOAc 與水之間分配。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到粗產物，其藉由管柱層析法 (己烷/MTBE 10% 至 23%) 純化，以獲得淺黃色固體狀標題化合物 (700 mg，1.83 mmol，28% 產率)。MS (ESI)：m/z =327.2 [M-C_4H_8+H]$^+$

【1379】 步驟 c) *6-[1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1380】 將攪拌的 6-[1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]亞乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (700 mg, 1.83 mmol) 及 Pd/C (5%) (200 mg) 在 EtOAc (50 mL) 中之混合物在高壓釜中在 15200 mmHg (20 巴) 在 25°C 氫化 24 小時。將反應混合物過濾並在真空中濃縮，以得到橙色膠狀標題化合物 (680 mg，1.77 mmol，92% 產率)；MS (ESI)：m/z =329.0 $[M-C_4H_8+H]^+$。鏡像異構物 6-[1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (680 mg, 1.77 mmol) 的混合物藉由手性層析法分離，以得到 6-[(1S)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (270 mg, 0.7 mmol，40% 產率) (或鏡像異構物) RetTime (分鐘)：11.2；及 6-[(1R)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2- 氮雜螺[3.3]庚-2-甲酸三級丁酯 (250 mg，0.65 mmol，37% 產率) (或鏡像異構物) RetTime(分鐘)：13.9。

實例 B.548

[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-環丙基-亞胺基-側氧-λ⁶-硫烷; 4-甲基苯磺酸



【1381】 將對甲苯磺酸 (709 mg, 4.12 mmol) 及 3-[4-(環丙基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (630 mg, 1.87 mmol) 在 EtOAc (8 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物在真空下濃縮，以得到殘餘物。向殘餘物中添加

去離子水並將粗製品凍乾，以得到白色固體狀標題化合物 (917 mg，1.58 mmol，84% 產率)。MS (ESI)：m/z =237.1 $[M-2TsOH+H]^+$

【1382】 步驟 a) *1-溴-4-環丙基氫硫基-苯*

【1383】 在 20°C 向 4-溴苯硫酚 (5.0 g, 26.5 mmol) 在 DMSO (125 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鉀 (6.53 g, 58.2 mmol)、環丙基溴 (19196 mg, 159 mmol)。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 12 小時。進一步添加環丙基溴 (19196 mg, 159 mmol)，同時在 80°C 攪拌 12 小時。反應混合物用 200 mL 水稀釋，用 100 × 3 mL EtOAc 萃取。合併之有機層用 100 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0) 純化並在減壓下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (3700 mg，16.2 mmol，61% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 2.11 - 2.22 (m, 1 H) 1.03 - 1.16 (m, 2 H) 0.64 - 0.75 (m, 2 H)

【1384】 步驟 b) *3-(4-環丙基氫硫基苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1385】 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2380 mg, 10.1 mmol)、1-溴-4-環丙基氫硫基-苯 (1540 mg, 6.72 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (75.3 mg, 0.07 mmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (13.4 mg, 0.03 mmol)、TTMSS (1671 mg, 6.72 mmol)、Na_2CO_3 (1425 mg, 13.4 mmol) 在 DME (40 mL) 中之溶液。將小瓶密封並置於氮氣下，將反應攪拌並用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 遠) 照射，用冷卻風扇將反應溫度在 20°C，持續 14 小時。將反應過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由反相管柱層析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1) 純化。將純化之溶液在減壓下濃縮，以得到黃色油狀 3-(4-環丙基氫硫基苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2600 mg，8.51 mmol，89% 產率)。MS (ESI)：m/z =250.2 $[M-C_4H_8+H]+$

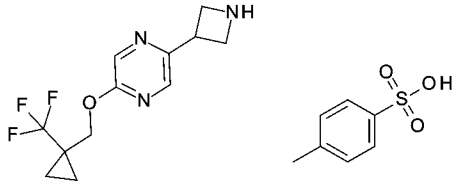
【1386】 步驟 c) *3-[4-(環丙基磺亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1387】 在 20°C 向 3-(4-環丙基氫硫基苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2600 mg, 8.51 mmol) 在三氟乙醇 (55.0 mL, 52.0 mmol) 中之溶液中添加 $PhI(OAc)_2$ (11516 mg, 35.8 mmol)、NH_2COONH_4 (1994 mg, 25.5 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 3 小時。反應用 100 ml 水稀釋，用 2 x 50mL EtOAc 萃取。合併之有機層用 50 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以得到殘餘物，其藉由製備型 HPLC (水(0.225% FA)-CAN 16% 至 46%) 純化並凍乾，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (己烷-EtOH：5% 至 45%) 進一步純化。將純化之溶液在減壓下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (630 mg，1.87 mmol，22% 產率)。MS (ESI)：m/z =337.2 $[M+H]^+$

實例 B.550

2-(四氫吖唉-3-基)-5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啡;

4-甲基苯磺酸



【1388】 向攪拌的 3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1550 mg, 4.15 mmol) 在 EtOAc (70 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (1974 mg, 10.4 mmol)。將 RM 在 35°C 攪拌 18 小時。將所獲沉澱物過濾，用 TBME 洗滌並乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (1530 mg，2.48 mmol，57% 產率)。MS (ESI): m/z = 274.2 $[M+H]^+$。

【1389】 步驟 a) *2-溴-5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啡*

【1390】 向在冰/水中冷卻的 [1-(三氟甲基)環丙基]甲醇 (3.0 g, 21.4 mmol) 及 2-溴-5-氟-吡啉 (4.17 g, 23.6 mmol) 在 THF (50 mL) 中之溶液中一次性添加三級丁醇鉀 (3.12 g, 27.8 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物用水 (100 mL) 稀釋，然後用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化，用 PE/EtOAc (15:1) 溶析，以得到黃色油狀標題化合物 (4.86 g，16.4 mmol，76% 產率)。MS (ESI): m/z = 297.0 $[M+H]^+$。

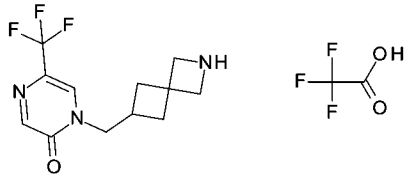
【1391】 步驟 b) *3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啉-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1392】 三個批次平行運作。向鋅 (330 mg，5.05 mmol) 在 DMA (8 mL) 中的混合物中添加 1,2-二溴乙烷 (63.2 mg，0.34 mmol) 及氯三甲基矽烷 (36.6 mg，0.34 mmol)。將混合物加熱至 60°C 並攪拌 15 分鐘。然後添加 1-Boc-3-碘四氫吖唉 (1000 mg，3.53 mmol) 在 DMA (8 mL) 中之混合物。將混合物再攪拌 15 分鐘。將混合物冷卻至 20°C，並添加 2-溴-5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啉 (1000 mg, 3.37 mmol)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (137 mg, 0.17 mmol) 及碘化銅(I) (0.01 mL, 0.17 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮，以得到殘餘物。殘餘物用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (100 mL x 3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (水(0.225% FA)-ACN) 純化並凍乾，以得到粗產物。將兩個單獨的反應合併以進行進一步純化。合併之粗產物藉由矽膠層析法 (0 至 30% 乙酸乙酯/石油醚) 純化並濃

縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.69g，4.53 mmol，45% 產率)。MS (ESI)：m/z = 318.1 $[M-C_4H_8+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (tt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H)

實例 B.551

1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-(三氟甲基)吡啡-2-酮; 2,2,2-三氟乙酸



【1393】向 6-[[2-酮基-5-(三氟甲基)吡啡-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (80 mg, 214 μmol) 在二氯甲烷 (715 μL) 中之溶液中添加 TFA (244 mg, 165 μL, 2.14 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，以得到 161 mg 淺黃色黏稠油狀粗製標題化合物，純度為約 50%，主要污染物為過量 TFA。粗製品不經進一步純化即使用。MS (ESI)：m/z = 274.2 $[M-TFA+H]^+$。

【1394】步驟 a) *6-[[2-側氧-5-(三氟甲基)吡啡-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1395】向 6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (B.1，步驟 a) (3.34 g, 9.95 mmol)、5-(三氟甲基)吡啡-2-醇 (CAS: 5-(三氟甲基)吡啡-2-醇) (1.48 g, 9.04 mmol)、硼酸 (559 mg, 9.04 mmol) 及吡啶 (2.19 mL, 27.1 mmol) 在 DCE (20 mL) 中之溶液中，在 O_2 環境下添加二乙酸銅 (3.61 g, 18.1 mmol)。將反應混合物在 O2 (氣球) 條件下在 70°C 攪

拌 12 小時，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由反相 HPLC (0.1% FA 條件，MeOH/H_2O = 75%) 純化並凍乾，以得到粗產物，在 25°C 將粗產物與石油醚 (10 mL) 一起研磨 30 分鐘，以得到白色固體狀標題化合物 (1.34 g，3.61 mmol，40% 產率)。MS (ESI)：m/z = 316.2 $[M-C_4H_8+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 1.44 (s, 9H)

【1396】 步驟 b) *6-[[6-側氧-3-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啡-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1397】 在 25°C 向 6-[[2-oxo-5-(三氟甲基)吡啡-1-基]亞甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1.5 g, 4.04 mmol) 在乙酸乙酯 (20 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (濕) (500 mg)。然後將反應在 25°C 在 H_2 環境 (氣球) 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到 6-[[6-側氧-3-(三氟甲基)-2,3-二氫吡啡-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (600.0 mg，1.6 mmol，39% 產物)。MS (ESI)：m/z = 276.1 $[M – Boc +H]^+$；及棕色固體狀 6-[[2-側氧-5-(三氟甲基)哌啡-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯鹽 (600.0 mg，1.59 mmol，40% 產率) MS (ESI)：m/z = 278.1 $[M – Boc +H]^+$。

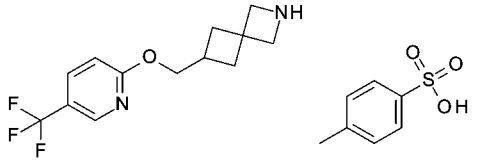
【1398】 註：與標準合成相比，吡啡環過度氫化。兩種產物皆進入下一步，在那裡可以將二氫吡啡-1-基化合物再氧化回吡啡 (回收未反應的哌啡-1-基化合物)。

【1399】 步驟 c) *6-[[2-酮基-5-(三氟甲基)吡啡-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1400】 向 6-[[2-側氧-5-(三氟甲基)哌啉-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (500 mg, 1.32 mmol) 在 DCE (15 mL) 中之混合物中添加 MnO_2 (4.61 g, 53.0 mmol)，然後將反應混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (水(FA)-ACN) 純化並凍乾，以得到黃色固體狀標題化合物 (79.8 mg，0.21 mmol，16% 產率)。MS (ESI)：m/z = 318.0 $[M-C_4H_8+H]^+$；274.0 $[M – Boc +H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.16 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (s, 1H)

實例 B.552

6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷; 4-甲基苯磺酸



【1401】 向 6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (1299 mg，3.49 mmol) 在 EtOAc (21.7 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (1991 mg，10.5 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 72 小時，然後過濾並用醚洗滌，以得到白色固體狀標題化合物 (1538 mg，3.46 mmol，94 % 產率)。MS (ESI)：m/z = 273.0 $[M+H]^+$。

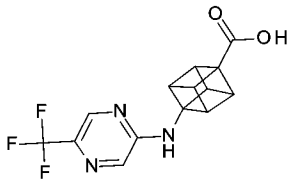
【1402】 步驟 a) *6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1403】 在惰性環境下，向冷卻至 0°C 的 5-(三氟甲基)-2-吡啶酮 (294 mg, 1.8 mmol) 在乾燥 N,N-二甲基甲醯胺 (7.5 mL) 中之溶液中添加 NaH (在礦物油

中的 60%) (72 mg, 1.8 mmol)，並將反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘並在 RT 攪拌 15 分鐘，然後添加 6-(甲基磺醯基氧甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (P.23，步驟 a) (500 mg, 1.64 mmol)，然後將反應混合物在 RT 攪拌 18 小時。在真空中去除揮發物，使粗殘餘物在乙酸乙酯與水性 Na_2CO_3 1 M (水性)之間分配。收集有機相，並將水相用乙酸乙酯反萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發至乾，以得到殘餘物。粗製物質藉由急速層析法 (庚烷與乙酸乙酯 (5% 至 80%) 的溶析液混合物) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (227 mg)。MS (ESI): m/z = 317.2 $[M-C_4H_8+H]^+$。亦分離出位置異構副產物 6-[[2-酮基-5-(三氟甲基)-1-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁基酯 (前驅物，P.24) (266 mg)；MS (ESI)：m/z = 317.2 $[M-C_4H_8+H]^+$。

實例 B.553

4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-甲酸



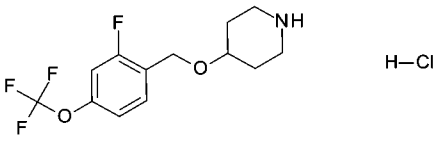
【1404】 向 4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-甲酸甲酯 (52 mg, 0.153 mmol) 在 THF(1.31 mL) 中之溶液中添加水 (0.218 mL) 及 LiOH 一水合物 (19.24 mg, 0.458 mmol)。對混合物進行超音處理並攪拌 1 小時。添加 EtOAc 及 2M HCl (水性)。分離各相，並且有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發，以得到黃色固體狀標題化合物 (36.5 mg, 73.3%)。MS (ESI)：m/z = 308.1 $[M-H]^-$。

【1405】 步驟 a) *4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-甲酸甲酯*

【1406】 向 4-(三級丁氧基羰基胺基)立方烷-1-甲酸甲酯 (42.3 mg, 0.153 mmol, CAS RN: 883554-71-0) 在 DCM (0.423 mL) 中之溶液中添加 TFA (423 µL, 5.49 mmol)，並將反應攪拌 1 小時。然後在減壓下蒸發 TFA 及 DCM (TFA 用 3 x 1 mL DCM 共沸地去除)。將殘餘物吸收在超乾燥 DMF (1.53 mL) 中。然後，添加 DIEA (59.1 mg, 79.9 µL, 0.458 mmol) 以及 2-氟-5-(三氟甲基)吡啉 (27.8 µL, 0.229 mmol)。將反應容器用氮氣沖洗，然後密封並攪拌越夜。反應混合物用 DCM 及水稀釋。分離各相，並且水層用 DCM 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到黃色膠狀所需產物 (52 mg, 100%)。MS (ESI): m/z = 324.1 $[M+H]^+$。

實例 B.554

4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶; 鹽酸鹽



【1407】 向 4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (750 mg, 1.91 mmol) 在 DCM (11.8 mL) 及甲醇 (2.35 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl (在二噁烷中的 4 M) (753 µL, 3.01 mmol)，並將混合物在 RT 攪拌越夜。將混合物蒸發，以得到無色固體狀標題化合物 (0.5 g, 80.4%)。該產物原樣用於下一步驟。

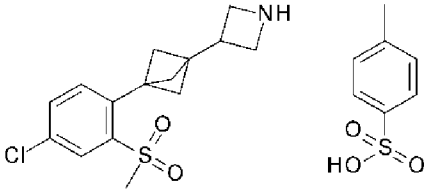
【1408】 步驟 a) *4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

【1409】 向 4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.5 g, 7.45 mmol, CAS RN 109384-19-2) 在乾燥 THF (3 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鉀在 THF 中之 1M

溶液 (1.04 ml, 1.04 mmol),並將渾濁的反應混合物在 RT 攪拌 15 分鐘，然後添加 1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯 (222 mg, 994 µmol, CAS RN 1240257-47-9)。然後將反應混合物在 RT 攪拌 3 小時。將反應混合物倒在水及乙酸乙酯上，並分離各層。有機層用水洗滌兩次並經 MgSO4 乾燥，過濾並蒸發，以得到無色油狀所需產物 (2.7 g, 73.6%)。該產物原樣用於下一步驟。

實例 M.1

3-[3-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉；4-甲基苯磺酸



【1410】 向 3-[3-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (161 mg, 0.391 mmol) 在乙酸乙酯 (1.5 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸一水合物 (89.21 mg, 0.469 mmol)，並將混合物在回流下攪拌 1.5 小時。冷卻至 23°C 後，將溶液在該溫度攪拌 2 小時，然後蒸發，以得到無色泡沫狀標題化合物 (0.222 g, 99.7%)。MS (ESI)：m/z = 312.0 $[M+H]^+$

【1411】 步驟 a)：*3-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

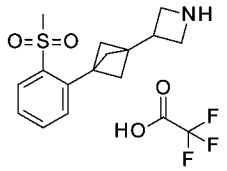
【1412】 在密封且充滿氬氣的管中，將 3-(3-碘-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 2375261-02-0; 410 mg, 1.17 mmol)、1-溴-4-氯-2-氟-苯 (219.81 µL, 1.76 mmol)、二氯鎳;1,2-二甲氧基乙烷 (25.8 mg, 0.117 mmol)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽 (13.17 mg, 0.012 mmol) 及 4-三級丁基-2-(4-三級丁基-

2-吡啶基)吡啶 (31.51 mg, 0.117 mmol) 合併，並將混合物懸浮在乙二醇二甲醚 (12 mL) 中，然後添加雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基矽烷 (362.22 µL, 1.17 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (251.61 mg, 2.35 mmol)。用氬氣脫氣後，將懸浮液在具有 420 nm 燈 (25% 強度) 的光反應器中攪拌 21.5 小時。混合物用甲醇稀釋，用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色油狀標題化合物 (0.091 g, 22.0%)。MS (ESI): m/z = 296.0 $[M-C4H8+H]^+$。

【1413】 步驟 b)：*3-[3-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

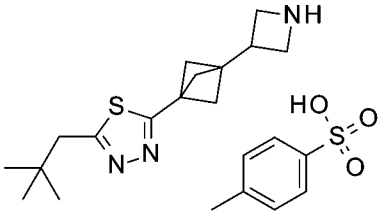
【1414】 向 3-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.767 mmol) 在二甲基亞碸 (2.5 mL) 中之溶液中添加 NaSMe (80.68 mg, 1.15 mmol)，並將混合物在 100°C 攪拌 1 小時。使混合物冷卻至 RT。將反應混合物倒在水及乙酸乙酯上，並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水洗滌兩次，經 MgSO4 乾燥，過濾並蒸發。將粗製中間體溶解在甲醇 (1.8 mL)、水 (1.8 mL) 中，並添加 oxone (990.7 mg, 1.61 mmol) 及 $NaHCO_3$ (154.73 mg, 1.84 mmol)。2.75 小時後，添加另一批 (235.88 mg, 0.384 mmol) 及 $NaHCO_3$ (32.23 mg, 0.384 mmol)。將混合物攪拌越夜。混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及乙酸乙酯稀釋，並分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水洗滌一次，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色膠狀標題化合物 (0.135 g, 42.7%)。MS (ESI)：m/z = 356.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1415】 與實例 M.1 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.11 * 用 TFA 進行去保護		3-[3-(2-甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉 .1:1 2,2,2-三氟乙酸	溴-[2-(甲硫基)苯基]鎂在 THF 中之 0.5 M 溶液	278.1 $[M+H]^+$

實例 M.3

2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑;4-甲基苯磺酸



【1416】將 3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (888.0 mg, 2.35 mmol) 及對甲苯磺酸一水合物 (559.26 mg, 2.94 mmol) 在甲醇 (30 mL)中之溶液在 20°C 攪拌 72 小時，然後蒸發。殘餘物用 Et_2O (50 mL) 處理，並攪拌 18 小時。將所得沉澱物濾出，用 Et_2O 洗滌並在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (830.0 mg，70.63% 產率)。MS (ES)：m/z = 278.2 $[M+H]^+$

【1417】步驟 a)：*3-[3-[(3,3-二甲基丁醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

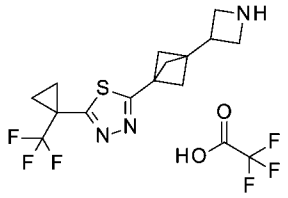
【1418】將 3,3-二甲基丁醯肼 (CAS RN: 712303-26-9; 1.95 g, 14.96 mmol) 在 DMF (100 mL) 中之溶液用 HATU (7.39 g, 19.45 mmol) 及 DIPEA (7.73 g, 59.85 mmol) 處理，並在 23°C 攪拌 10 分鐘。一次性添加 3-(1-三級丁氧基羰基

四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN: 1211526-53-2; 4.0 g, 14.96 mmol)，並將混合物在 23°C 再攪拌 23 小時，然後倒在水 (300 mL) 上，並用 TBME (3 x 100 mL) 萃取。合併之有機層相繼用水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並與甲苯 (100 mL) 共蒸發，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (5.2 g，87.0% 產率)。MS (ES)：m/z = 378.2 $[M-H]^-$

【1419】 步驟 b)：*3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

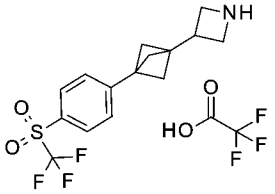
【1420】 向 3-[3-[(3,3-二甲基丁醯基胺基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (5.2 g, 13.7 mmol) 在甲苯 (250 mL) 中之溶液中添加 Lawesson 氏試劑 (6.65 g, 16.44 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 18 小時，然後冷卻。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液 (150 mL) 洗滌，然後用水 (30 mL) 洗滌。水層用 TBME (2 × 100 mL) 萃取。合併之有機層用水 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/MTBE) 純化，得到白色固體狀標題化合物 (888.0 mg，16.31% 產率)。MS (ESI): m/z = 378.2 $[M+H]^+$

【1421】 與實例 M.3 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	**結構**	**合成名稱**	**建構單元**	**MS, ESI: m/z**
M.6 * 用 TFA 進行去保護		2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑;2,2,2-三氟乙酸	1-(三氟-甲基)環丙烷-1-甲醯肼 (CAS RN: 1016557-86-0)	316.2 $[M+H]^+$

實例 M.4

1：3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉 .1:1 2,2,2-三氟乙酸



【1422】 在 23°C 將 3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (435 mg, 957.77 µmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液用 TFA (737.87 µL, 9.58 mmol) 處理。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到淺黃色黏稠油狀標題化合物 (593 mg，定量)。MS (ESI): m/z = 332.0 $[M+H]^+$

【1423】 步驟 a)：*3-(3-鄰苯二甲醯亞胺基氧羰基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

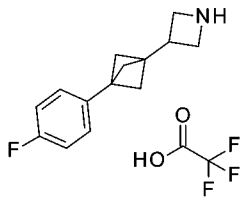
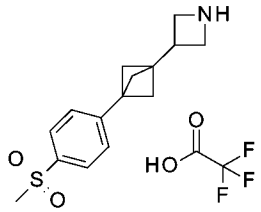
【1424】 將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：1211526-53-2; 5 g, 18.7 mmol) 在二氯甲烷 (92 mL) 中之溶液用 2-羥基異吲哚啉-1,3-醌 (3.36 g, 20.57 mmol)、DCC (4.25 g, 20.57 mmol) 及 DMAP (228.51 mg, 1.87 mmol) 在 23°C 處理。將混合物攪拌 18 小時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2; CH_2Cl_2/EtOAc) 純化，得到白色固體狀標題化合物 (7.28 g，92.5% 產率)。MS (ESI)：m/z = 357.1 $[M-tBu+H]^+$

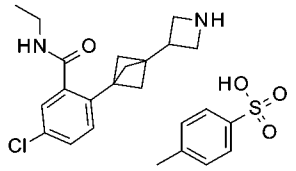
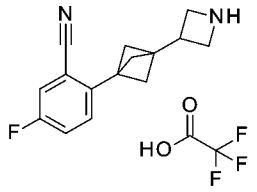
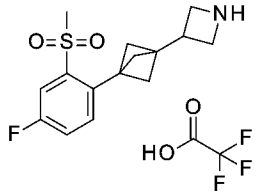
【1425】 步驟 b)：*3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1426】 用 3-(3-鄰苯二甲醯亞胺基氧羰基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (800 mg, 1.84 mmol)、1-溴-4-三氟甲磺醯基-苯 (1.07 g, 3.69 mmol)、Ni(dtbbpy)Br_2 (179.44 mg, 368.54 µmol)、$NaHCO_3$ (619.14 mg, 7.37

mmol) 及 2,6-二甲基-1,4-俄日其能夠吡啶-3,5-二甲酸二乙酯 (933.47 mg, 3.69 mmol) 充填 MW 小瓶，置於 Ar 下並密封。添加超乾燥 N,N-二甲基乙醯胺 (18.41 mL)，並將混合物在光反應器中在 395 nm LED 照射下 (攪拌 1000 rpm，風扇速度 6800，LED 燈強度 50%) 在 23°C 攪拌 16 小時，然後蒸發。使殘餘物在 TBME 與水性 1 M NaOH 之間分配。收集有機層，並且水相用 TBME 反萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/MTBE) 純化，得到淺黃色黏稠油狀標題化合物 (463 mg，52.1% 產率)。MS (ESI)：m/z = 376.1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

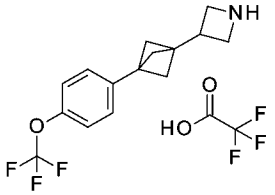
【1427】與實例 M.4 類似，使用步驟 b) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.9		3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸	1-溴-4-氟苯 (CAS RN: 460-00-4)	218.1 $[M+H]^+$
M.27		3-[3-(4-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸	1-溴-4-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 3466-32-8)	278.1 $[M+H]^+$

M.28	 * 用 PTSA 進行去保護	2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氯-N-乙基苯甲醯胺;4-甲基苯磺酸	2-溴-5-氯-N-乙基-苯甲醯胺 (CAS RN: 150079-87-1)	305.1 $[M+H]^+$
M.29		2-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氟-苄腈;2,2,2-三氟乙酸	2-溴-5-氟-苄腈 (CAS RN: 57381-39-2)	243.2 $[M+H]^+$
M.31		3-[3-(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸	1-溴-4-氟-2-甲磺醯基-苯 (CAS RN: 628692-10-4)	296.1 $[M+H]^+$

實例 M.5

3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉 .1:1 2,2,2-三氟乙酸

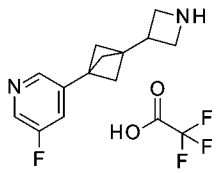
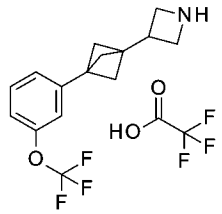


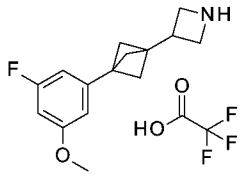
【1428】將 3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (178 mg, 0.464 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液用 TFA (357.67 µL, 4.64 mmol) 處理，並在 23°C 攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到粗製標題化合物 (268 mg，定量)。MS (ESI): m/z = 284.1 $[M+H]^+$

【1429】步驟 a)：*3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1430】 用 3-(3-碘-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 2375261-02-0; 500 mg, 1.43 mmol) 及 $Fe(acac)_3$ (101.13 mg, 0.286 mmol) 充填燒瓶，然後將環境切換為氬氣環境，然後添加超乾燥四氫呋喃 (1.5 mL) 及 TMEDA (85.9 µL, 0.573 mmol)。歷經 60 分鐘，用注射泵用 0.500 M 溴-[4-(三氟甲氧基)苯基]鎂 (4.58 mL, 2.29 mmol) 逐滴處理該混合物，然後將反應在室溫攪拌 2 小時，然後用幾滴飽和水性 NH_4Cl 處理並在 23°C 攪拌 5 分鐘。將混合物倒入含有乙酸乙酯及飽和水性 NH_4Cl 的分液漏斗中。收集有機層，並且水層用乙酸乙酯反萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/TBME) 及 RP-HPLC 純化，得到無色膠狀標題化合物 (178 mg，31% 產率)。MS (ESI)：m/z = 328.1 $[M-tBu+H]^+$

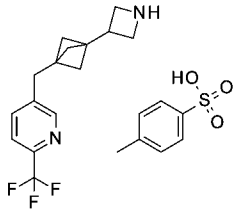
【1431】 與實例 M.5 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.8		3-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氟-吡啶 .1:1 2,2,2-三氟乙酸	在 2-Me-THF 中之 0.250 M 溴-(5-氟-3-吡啶基)鎂	219.1 $[M+H]^+$
M.26		2,2,2-三氟乙酸;3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉	在 THF 中之 0.5 M 溴-[3-(三氟甲氧基)苯基]鎂	284.1 $[M+H]^+$

M.30		3-[3-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉;2,2,2-三氟乙酸	在 THF 中之 0.5 M 溴-(3-氟-5-甲氧基-苯基)鎂	248.2 $[M+H]^+$

實例 M.7

5-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-2-(三氟甲基)吡啶;4-甲基苯磺酸



【1432】將對甲苯磺酸一水合物 (525.27 mg, 2.76 mmol) 添加至攪拌的 3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (480.0 mg, 1.26 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中之溶液中。將混合物在 25°C 攪拌 16 小時，然後蒸發，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (465.2 mg，77.47% 產率)。MS (ESI): m/z = 283.2 $[M+H]^+$

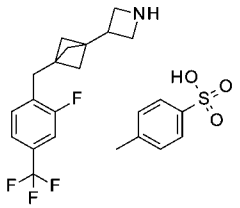
【1433】步驟 a)：*4-甲基-N-[(E)-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亞甲基胺基]苯磺醯胺*

【1434】將 6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛 (CAS RN: 386704-12-7; 2.7 g, 15.42 mmol) 及 4-甲基苯磺醯肼 (3158.6 mg, 16.96 mmol) 在 MeOH (30 mL) 中之溶液回流 16 小時，然後冷卻並蒸發。與 Et_2O 及己烷一起研磨，得到黃色固體狀標題化合物 (5.2 g，88.41% 產率)。MS (ESI): m/z = 344.0 $[M+H]^+$

【1435】步驟 b)：*3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

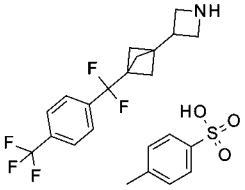
【1436】將 [3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]硼酸 (2.22 g, 8.3 mmol)、4-甲基-N-[(E)-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亞甲基胺基]苯磺醯胺 (1.9 g, 5.53 mmol) 及碳酸銫 (2.7 g, 8.3 mmol) 在乾燥 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之溶液在 Ar 下回流 48 小時。將所得沉澱物濾出並將濾液蒸發。使殘餘物在 TBME (200 mL) 與水 (50 mL) 之間分配。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/MTBE) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (580.0 mg，27.41% 產率)。MS (ESI)：m/z = 283.2 $[M\text{-Boc+H}]^+$

【1437】與實例 M.7 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.23		3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸	2-氟-4-(三氟-甲基)苯甲醛 (CAS RN: 89763-93-9)	300.2 $[M+H]^+$

實例 M.10

3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉;4-甲基苯磺酸



【1438】將對甲苯磺酸一水合物 (0.98 g, 5.17 mmol) 添加至 3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.8 g, 4.31 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液中。將混合物在 23°C 攪拌 16 小時，然後蒸

發。與 MTBE 一起研磨，得到白色固體狀標題化合物 (1.65 g，74.17% 產率)。MS (ESI): m/z = 318.0 $[M+H]^+$

【1439】 步驟 a)：*3-[3-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1440】 在 Ar 下，將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN: 1211526-53-2; 3 g, 11.22 mmol) 在二氯甲烷 (45 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 並用 CDI (1.91 g, 11.78 mmol) 處理。將混合物在該溫度攪拌 5 分鐘，然後升溫至 23°C，並用 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (1.15 g, 11.78 mmol) 及 DIPEA (2.94 mL, 16.83 mmol) 處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後倒入含有二氯甲烷及 0.5 M 水性 HCl 的分液漏斗中。萃取後，收集有機相，並且水相用二氯甲烷反萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發，以得到粗製固體狀標題化合物 (3.38 g，定向)。MS (ESI): m/z = 311.3 $[M+H]^+$

【1441】 步驟 b)：*3-[3-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

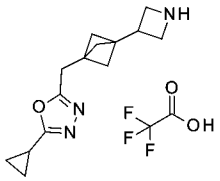
【1442】 將 3-[3-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (3.4 g, 10.95 mmol) 在 THF (10 mL) 中之溶液在 0°C 用格任亞試劑 (其係從鎂 (665.59 mg, 27.38 mmol) 及 4-溴三氟甲苯 (3.83 mL, 27.38 mmol) 製備) 處理，並將反應混合物在 23°C 攪拌 48 小時，然後用水性 NH_4Cl 淬滅。水相用 EtOAc 萃取，並且合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (250 mg，39.25% 產率)。MS (ESI)：m/z = 296 $[M-boc+H]^+$

【1443】步驟 c)：*3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1444】將 3-[3-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (3.0 g, 7.59 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中之溶液用雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫 (5.04 g, 22.76 mmol) 在甲苯 (15 mL) 中之溶液在 23°C 逐滴處理。將混合物在該溫度攪拌 2 天，然後冷卻至 0°C，並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液緩慢處理。混合物用 EtOAc (3x50mL) 萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC 純化，得到淺黃色固體狀標題化合物 (2.0 g，57.47% 產率)。MS (ESI)：m/z = 318.2 $[M\text{-boc+H}]^+$

實例 M.12

2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-5-環丙基-1,3,4-噁二唑;2,2,2-三氟乙酸



【1445】將 3-[3-[(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (550.0 mg, 1.59 mmol) 及三氟乙酸 (0.61 mL, 7.96 mmol) 在 DCM (50 mL) 中之溶液在 23°C 攪拌 48 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化，得到無色黏稠油狀標題化合物 (103.1 mg，16.22% 產率)。MS (ESI): m/z = 246.0 $[M+H]^+$

【1446】步驟 a)：*3-(3-異丁氧基羰基氧羰基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1447】將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：2227205-20-9; 5.0 g, 18.7 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (2270.31 mg, 22.45 mmol) 在 THF (150 mL) 中之溶液用氯甲酸異丁酯 (2.55 g, 18.7 mmol), 在 0°C 逐滴處理。使混合物升溫至 23°C 並在該溫度攪拌 1 小時。形成沉澱物並將其濾出。將濾液蒸發，以得到粗製標題化合物 (6.1 g，84.32% 產率)，其直接用於下一步驟。

【1448】步驟 b)：*3-[3-(2-重氮基乙醯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1449】將 3-(3-異丁氧基羰基氧羰基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1400.0 mg, 3.81 mmol) 在 THF (30 mL) 中之溶液用重氮甲烷 (480.54 mg, 11.43 mmol) 在 TBME (50 mL) 中之溶液在 0°C 逐滴處理。使混合物升溫至 23°C，並在該溫度再攪拌 3 小時，然後用 75 mL 的 0.5 N 乙酸小心地處理。然後小心地添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (75 mL)。有機層用飽和水性氯化鈉 (75 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。標題化合物直接用於下一步驟。

【1450】警告！由於重氮甲烷的毒性及爆炸的可能性，應在在保護罩後面的高效通風櫥中處理重氮甲烷。

【1451】步驟 c)：*2-[3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]乙酸*

【1452】為 500 mL 三頸燒瓶配備氮氣入口、氣泡計數器、隔膜及磁力攪拌棒。將燒瓶小心地包裹在鋁箔中 (以在反應過程中隔絕光線)。將來自前述步驟的粗製重氮酮溶解在 THF (380 mL) 中並在氮氣環境下添加到燒瓶中。添加去離子水 (38 mL)，將燒瓶浸入乾冰-丙酮浴中，並將溶液冷卻至 -25°C (丙酮冷

卻浴的溫度)，持續 30 分鐘。將三氟乙酸銀 (2.72 g, 12.3 mmol) 放入 50-mL 錐形瓶中並迅速溶解在三乙胺 (39 mL, 279 mmol) 中。將所得溶液一次性 (經由注射器) 添加到重氮酮溶液中。使溶液升溫至室溫越夜。將溶液轉移到 1 L 圓底燒瓶中，並用乙酸乙酯 (2 × 10 mL) 漂洗反應容器。將溶液蒸發並將殘餘物用飽和碳酸氫鈉 ($NaHCO_3$) 水溶液 (100 mL) 處理並在 23°C 攪拌 1 小時。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，得到所需粗製化合物，其直接用於下一步驟。

【1453】 步驟 e)：*3-[3-[2-[2-(環丙烷羰基)肼基]-2-側氧-乙基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1454】 將 2-[3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]乙酸 (1700.0 mg, 6.04 mmol) 在 DCM (50 mL) 中之溶液用 CDI (1273.68 mg, 7.85 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 45 分鐘，然後用環丙烷甲醯肼 (665.45 mg, 6.65 mmol) 處理。將混合物在 23°C 再攪拌 18 小時，然後用 DCM (50 mL) 稀釋並用 DCM (50 mL) 洗滌。有機層用水及鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並蒸發，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (2.150 g，89.09% 產率)。MS (ESI)：m/z = 362.0 $[M-H]^-$

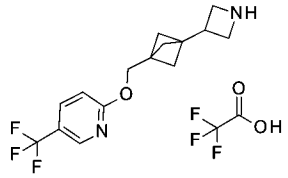
【1455】 步驟 f)：*3-[3-[(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1456】 將 3-[3-[2-[2-(環丙烷羰基)肼基]-2-側氧-乙基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2150.0 mg, 5.92 mmol) 在 ACN (150 mL) 中之溶液下用 N,N-二異丙基乙胺 (3.09 mL, 17.75 mmol) 及對甲苯磺醯氯 (1466.13 mg, 7.69 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 12 小時，並在 50°C 攪拌 24 小

時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2; $CHCl_3$/ACN) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (550.0 mg，25.57% 產率)。MS (ESI)：m/z = 290.2 $[M-t-Bu+H]^+$

實例 M.13

2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶;2,2,2-三氟乙酸



【1457】將 3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.753 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液用 TFA (580.1 µL, 7.53 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到標題化合物 (615 mg，定量)。MS (ESI): m/z = 299.2 $[M+H]^+$

【1458】步驟 a)：*3-[3-(羥基甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1459】將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN：2227205-20-9；6.0 g，22.45 mmol) 在 THF (70 mL) 中之溶液用硼烷-甲基硫醚錯合物 (4262.87 mg，56.11 mmol) 在 0°C 處理。然後將混合物攪拌以回流 6 小時，然後冷卻至 0°C，用 MeOH (5 mL) 逐滴處理並蒸發。將殘餘物溶解在鹽水及 EtOAc 中，並且水層用 EtOAc 萃取。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到白色固體狀標題化合物 (5.4 g，90.22% 產率)。MS (ESI)：m/z = 198.0 $[M-boc+H]^+$

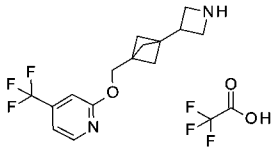
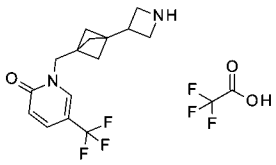
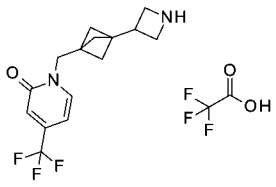
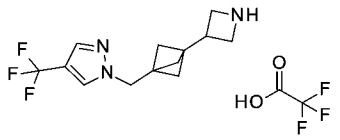
【1460】步驟 b)：*3-[3-(甲基磺醯基氧甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1461】將 3-(3-羥甲基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (3.31 g, 13.07 mmol) 在二氯甲烷 (45 mL) 中之溶液用 TEA (2.73 mL, 19.6 mmol) 及甲磺醯氯 (1.12 mL, 14.37 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 10 分鐘，並在 23°C 攪拌 18 小時，然後用二氯甲烷及水稀釋。水相用二氯甲烷洗滌，並且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到棕色固體狀粗製標題化合物 (4.195 g，定量)。MS (ESI)：m/z = 276.2 $[M-tBu+H]^+$

【1462】步驟 c)：*3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

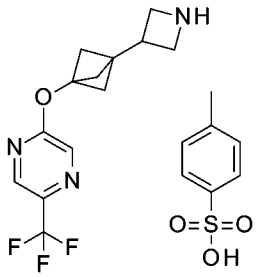
【1463】將 5-(三氟甲基)-2-吡啶酮 (CAS RN: 33252-63-0; 460.12 mg, 2.82 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (11 mL) 中之溶液用 NaH (112.84 mg, 2.82 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 15 分鐘，然後用 3-[3-(甲基磺醯基氧甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (850 mg, 2.56 mmol) 處理。將混合物在 90°C 攪拌 18 小時，然後用幾滴飽和水性 NH_4Cl 處理。將混合物濃縮，並將殘餘物溶解在 EtOAc 及水中。水相用 EtOAc 洗滌，並且合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 得到標題化合物 (300 mg，28% 產率)。MS (ESI): m/z = 343.2 $[M+H]^+$

【1464】與實例 M.13 類似，以下建構單元係使用步驟 c) 中之相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.14		2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲氧基]-4-(三氟甲基)吡啶;2,2,2-三氟乙酸	2-羥基-4-(三氟甲基)吡啶 (CAS RN: 50650-59-4)	299.2 $[M+H]^+$
M.15		1-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-酮;2,2,2-三氟乙酸	5-(三氟甲基)-2-吡啶酮 (CAS RN: 33252-63-0)	299.2 $[M+H]^+$
M.16		1-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮;2,2,2-三氟乙酸	2-羥基-4-(三氟甲基)吡啶 (CAS RN: 50650-59-4)	299.2 $[M+H]^+$
M.17		1-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-4-(三氟甲基)吡唑;2,2,2-三氟乙酸	4-三氟甲基-1H-吡唑 (CAS RN: 52222-73-8)	272.2 $[M+H]^+$

實例 M.19

2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]氧]-5-(三氟甲基)吡啡;4-甲基苯磺酸



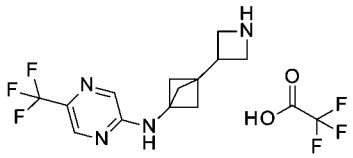
【1465】將 3-[3-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (200.0 mg, 0.52 mmol) 在 EtOAc (25 mL) 中之溶液用 PTSA (148.08 mg, 0.78 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 16 小時，然後冷卻至 0°C 並在該溫度攪拌 1 小時。藉由過濾收集所得沉澱物，並用 MTBE (2*50 mL) 洗滌兩次，以得到白色固體狀標題化合物 (190.0 mg，76.03% 產率)。MS (ESI): m/z = 286.2 $[M+H]^+$

【1466】步驟 a)：*3-[3-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1467】將 3-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 2490406-07-8; 700.0 mg, 2.93 mmol) 及 2-氟-5-(三氟甲基)吡啡 (CAS RN: 69045-82-5; 534.38 mg, 3.22 mmol) 在 ACN (30 mL) 中之溶液用碳酸銫 (1906.1 mg, 5.85 mmol) 在 25°C 在 Ar 下處理。將混合物在 80°C 攪拌 16 小時，然後過濾。濾餅用 ACN (30 mL) 洗滌，並將濾液蒸發。殘餘物用 H_2O (30 mL) 稀釋並用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機層用飽和水性 NaCl 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (200 mg，42.14% 產率)。MS (ESI)：m/z = 286 $[M-boc+H]^+$

實例 M.21

N-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-(三氟甲基)吡啡-2-胺;2,2,2-三氟乙酸



【1468】將 3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (245 mg, 0.625 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液用 TFA

(481.2 uL, 6.25 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後蒸發，以得到粗製標題化合物 (493 mg, 99%)。MS (ESI): m/z = 285.1 $[M+H]^+$

【1469】 步驟 a)：*3-[3-(苄氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1470】 在 23°C 向 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN: ; 4.25 g, 15.9 mmol) 及苯甲醇 (3.29 mL, 31.8 mmol) 在甲苯 (60 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (6.65 mL, 47.7 mmol)。將混合物在該溫度攪拌 5 分鐘，並添加二苯基膦疊氮化物 (3.6 mL, 16.69 mmol)。將混合物在 23°C 再攪拌 15 分鐘，並在 100°C 攪拌 16 小時。冷卻後，將其倒入冰 H_2O (100 mL) 中並用 MTBE 萃取。有機層以 H_2O 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC 純化製得標題化合物 (3.7 g，59.36% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 371.2 $[M-H]^-$

【1471】 步驟 b)：*3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

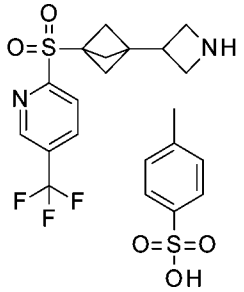
【1472】 向 3-[3-(苄基氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (4.15 g，11.14 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中之溶液中添加碳載鈀 (10%) (0.58 mL, 0.56 mmol)。將混合物在 23°C 在氫氣環境下攪拌 48 小時。藉由過濾去除固體，並將濾液蒸發。將殘餘物用在二噁烷中之 4 M HCl 處理，並在 0°C 攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集沉澱物，以得到無色油狀標題化合物 (2.6 g，93.01% 產率)。MS (ESI): m/z = 239.2 $[M+H]^+$

【1473】 步驟 c)：*3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1474】向冷卻至 0°C 的 3-(3-胺基-1-雙環 [1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (150 mg, 0.629 mmol) 及 DIPEA (219.64 uL, 1.26 mmol) 在超乾燥 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之溶液中添加 2-氟-5-(三氟甲基)吡啩 (146.34 mg, 0.881 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘，並升溫至室溫，然後將反應攪拌 3 小時。蒸發揮發物，並藉由 FC (SiO2；庚烷/EtOAc) 純化，得到白色固體狀標題化合物 (196 mg, 79%)。MS (ESI)：m/z = 329.2 $[M\text{-}tBu+H]^+$

實例 M.22

2-[[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-5-(三氟甲基)吡啶;4-甲基苯磺酸



【1475】將 3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (95.0 mg, 0.16 mmol) 及 PTSA (0.07 g, 0.38 mmol) 在 EtOAc (4 mL) 中之溶液在 25°C 攪拌 24 小時，然後蒸發。從 MTBE 中結晶，得到淺棕色固體狀標題化合物 (79.8 mg，96.0% 產率)。MS (ESI): m/z = 333.2 $[M+H]^+$

【1476】步驟 a)：*5-(三氟甲基)-2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]二氫硫基]吡啶*

【1477】將 2-巯基-5-(三氟甲基)吡啶 (CAS RN: 76041-72-0; 4.0 g, 22.33 mmol) 在二氯甲烷 (250 mL) 中之溶液用碳酸氫鈉 (2.44 g, 29.02 mmol) 在 25°C 在 Ar 下處理。將混合物在該溫度攪拌 20 分鐘，然後用碘-131 (8.50 g, 33.49 mmol) 處理。將混合物在 25°C 再攪拌 30 分鐘，用飽和水性 $Na_2S_2O_3$ 處理，並

攪拌15 分鐘。分離各層，並且有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.6 g，43.9% 產率)。MS (ESI): m/z = 357.0 $[M+H]^+$

【1478】 步驟 b)：*3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氫硫基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

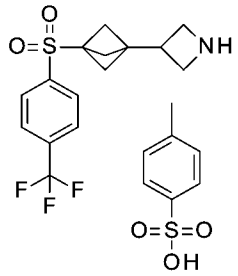
【1479】 將 5-(三氟甲基)-2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]二氫硫基]吡啶 (1.0 g, 2.81 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (0.11 mL, 0.98 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液在 Ar 下冷卻至 -30°C，並用氯甲酸異丁酯 (0.13 mL, 0.98 mmol) 逐滴處理。將混合物在 -10°C 攪拌 15 分鐘，然後用鋁箔包裹以避光。一次性添加 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (0.25 g, 0.94 mmol)，並將混合物在 0°C 攪拌 2 小時，然後過濾並蒸發 (水浴低於 40°C)。將所得 Barton 酯溶解在苯 (20 mL) 中，並添加 2-巰基吡啶 N-氧化物鈉鹽 (0.15 g, 1.03 mmol)。將氬氣鼓泡通過溶液，持續 10 分鐘，然後將混合物在氬氣環境下用 500 W 鹵素燈照射 3 小時。將溶劑蒸發。藉由 FC (SiO_2；己烷/MTBE) 純化，得到無色油狀標題化合物 (100.0 mg，22.7% 產率)。MS (ESI): m/z = 401.2 $[M+H]^+$

【1480】 步驟 c)：*3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1481】 在 0°C 將 3-氯過氧苯甲酸 (0.14 g, 0.75 mmol) 添加至 3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氫硫基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (100.0 mg, 0.25 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 23°C 攪拌 12 小時。混合物用 $Na_2S_2O_3$ 及 $NaHCO_3$ 水溶液以及水洗滌。將有機層乾燥 (Na_2SO_4)

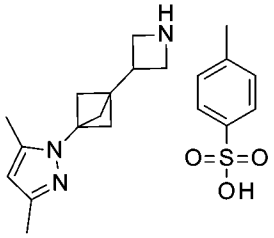
並蒸發，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (95 mg，66% 產率)。MS (ESI)：m/z = 377.0 $[M-tBu+H]^+$

【1482】 與實例 M.22 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.34		4-甲基苯磺酸;3-[3-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉	4-(三氟甲基)苯硫酚 (CAS RN: 825-83-2)	332.0 $[M+H]^+$

實例 M.25

1-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3,5-二甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸



【1483】 將 3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (597.0 mg, 1.88 mmol) 在 MeOH (3 mL) 中之溶液用 PTSA (485.79 mg, 2.82 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 40°C 攪拌 72 小時，然後蒸發。與 ACN 一起研磨並藉由 RP-HPLC 純化，得到淺黃色固體狀標題化合物 (374.7 mg，48.59% 產率)。MS (ESI): m/z = 218.2 $[M+H]^+$

【1484】 步驟 a)：*3-[3-(苄氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1485】在 Ar 下，將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS RN: 2227205-20-9; 4.25 g, 15.9 mmol) 及苯甲醇 (3.29 mL, 31.8 mmol) 在甲苯 (60 mL) 中之溶液用三乙胺 (6.65 mL, 47.7 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 5 分鐘，然後用二苯基膦疊氮化物 (3.6 mL, 16.69 mmol) 處理。將混合物在該溫度再攪拌 15 分鐘，然後在 100°C 攪拌 16 小時，然後冷卻。將混合物倒入冰 H_20 (100 mL) 中並用 MTBE 萃取。有機層以 H_2O 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.7 g，產率 59.36%)。MS (ESI)：m/z = 371.2 $[M-H]^-$

【1486】步驟 b)：*3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

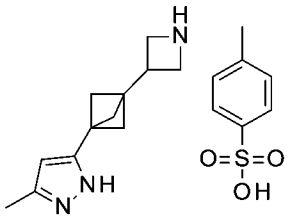
【1487】將 3-[3-(苄基氧羰基胺基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (4.15 g，11.14 mmol) 在 MeOH (50 mL) 中之溶液用 Pd/C (10%) (0.58 mL, 0.56 mmol) 處理。將混合物在 23°C 在氫氣環境下攪拌 48 小時，然後濾出。將濾液蒸發，以得到無色油狀標題化合物 (2.6 g，93.01% 產率)。MS (ESI): m/z = 239.2 $[M+H]^+$

【1488】步驟 c)：*3-[3-(3,5-二甲基吡啉-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1489】將 3-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.3 g, 5.45 mmol) 在 DMF (10 mL) 中之溶液用乙醯基丙酮 (0.61 mL, 6.0 mmol) 及 O-(4-硝基苯甲醯基)羥胺 (1.49 g, 8.18 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 85°C 攪拌 2 小時，冷卻，並用水 (25 mL) 處理。混合物用 EtOAc (3 次，每次 15 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (597.0 mg，32.76% 產率)。MS (ESI): m/z = 318.2 $[M+H]^+$

實例 M.32

5-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3-甲基-1H-吡唑;4-甲基苯磺酸



【1490】 將 3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (360.0 mg, 1.19 mmol) 及 PTSA (473.98 mg, 2.49 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中之溶液在 20°C 攪拌 48 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化，得到白色固體狀標題化合物 (268.9 mg，57.34% 產率)。MS (ESI): m/z = 204 $[M+H]^+$

【1491】 步驟 a)：*3-[3-(3-側氧丁醯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1492】 第 1 部分.將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (1.5 g, 5.61 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (0.68 mL, 6.17 mmol) 在 THF (60 mL) 中之溶液用氯甲酸異丁酯 (766.38 mg, 5.61 mmol) 在 -30°C 在 Ar 下逐滴處理。將混合物在 0°C 再攪拌一小時，並將所得沉澱物濾出。濾液，亦即 3-(3-異丁氧基羰基氧羰基-1-雙環[1.1.1]戊基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (作為在 THF 中之溶液)，直接用於下一步驟。

【1493】 第 2 部分.將二異丙基胺 (1.03 mL, 7.29 mmol) 在 THF (30 mL) 中之溶液用正丁基鋰在己烷中之 23% 溶液 (503.16 mg, 7.86 mmol) 在 -78°C 在 Ar 下處理。將混合物在 -40°C 攪拌 10 分鐘。

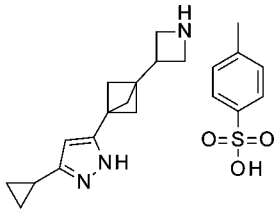
【1494】 第 3 部分.丙酮 Li 鹽。在 -30°C 將丙酮 (0.54 mL, 7.29 mmol) 添加至新製備的二異丙基醯胺鋰(7.3 mmol) (來自第 2 部分之 THF/己烷溶液) 中，並將所獲溶液在 0°C 攪拌 20 分鐘。

【1495】 第 4 部分.在 0°C 將第 1 部分的產物添加至第 3 部分的產物 (丙酮 Li 鹽) 中。將混合物升溫至 23°C 並在該溫度攪拌 18 小時，然後用飽和氯化銨溶液 (30 mL) 及檸檬酸 (30 mL，水溶液) 稀釋並用 TBME (3 x 70 mL) 萃取。合併之有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；己烷/MTBE) 純化，得到標題化合物 (380.0 mg，20.93% 產率)，其為互變異購物之混合物。

【1496】 步驟 2)：*3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

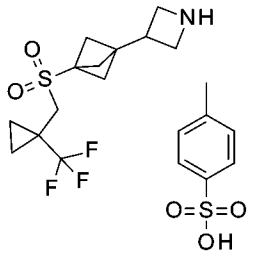
【1497】 將 3-[3-(3-側氧丁醯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (380.0 mg, 1.24 mmol) 在甲醇 (30 mL) 中之溶液用肼水合物 (61.89 mg, 1.24 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 60°C 攪拌 4 小時並蒸發。使殘餘物在水與 TBME 之間分配，有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到白色半固體狀標題化合物 (360.0 mg，91.18% 產率)。MS (ESI): m/z = 304.2 $[M+H]^+$

【1498】 與實例 M.32 類似，使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生下列建構單元。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.33		5-[3-(四氫吖唉-3-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3-環丙基-1H-吡唑;4-甲基苯磺酸	甲基環丙基酮 (CAS RN: 765-43-5)	230.2 $[M+H]^+$

實例 M.35

4-甲基苯磺酸;3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉



【1499】將 3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (155.0 mg, 0.38 mmol) 及 PTSA (108.01 mg, 0.57 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中之溶液在 25°C 攪拌 18 小時，然後蒸發。將殘餘物與 MTBE (15 mL) 一起研磨，以得到白色固體狀標題化合物 (186.5 mg，97.19% 產率)。

MS (ESI): m/z = 310.1 $[M+H]^+$

【1500】步驟 a)：*3-[3-(2-吡啶基氫硫基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1501】將 2,2'-二吡啶基二硫醚 (12.36 g, 56.11 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (2.16 mL, 19.64 mmol) 在 DCM (120 mL) 中之溶液用氯甲酸異丁酯 (2.56 mL, 19.64 mmol) 在 -30°C 在 Ar 下逐滴處理。將混合物在 -15°C 攪拌 15 分鐘。將反應容器避光 (亦即，用鋁箔包裹)，並一次性添加 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-

基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (5.0 g, 18.7 mmol)。在 -5°C 攪拌 2 小時後，將混合物過濾並在減壓下蒸發至乾 (浴溫低於 40°C)。將所得 Barton 酯溶解在苯 (240 mL) 中，並添加 2-巰基吡啶 N-氧化物鈉鹽 (3.07 g, 20.57 mmol)。將氬氣鼓泡通過溶液，持續 10 分鐘，並將混合物在氬氣環境下用 500 W 鹵素燈照射 3 小時。將溶劑蒸發。藉由 FC（SiO_2；PE/MTBE）純化，得到白色固體狀標題化合物（780.0 mg，11.16% 產率）。MS (ESI): m/z = 333.2 $[M+H]^+$

【1502】 步驟 b)：*3-[3-(2-吡啶基磺醯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1503】 將 3-[3-(2-吡啶基氫硫基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (2.3 g, 6.92 mmol) 在 DCM (150 mL) 中之溶液用 3-氯過氧苯甲酸 (3581.58 mg, 20.75 mmol) 在 0°C 分批處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後再次冷卻至 0°C。將所得沉澱物濾出並用 DCM (50 mL) 洗滌。濾液用飽和水性 $Na_2S_2O_3$ (20 mL) 及飽和水性 $NaHCO_3$ (20 mL) 洗滌。合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; $CHCl_3$/ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.5 g，產率 56.52%)。MS (ESI): m/z = 365.2 $[M+H]^+$

【1504】 步驟 c)：*3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-亞磺酸鈉*

【1505】 將油中之 60% 氫化鈉 (290 mg, 7.1 mmol) 在 THF (36 mL) 中之懸浮液用乙硫醇 (0.93 mL, 12.48 mmol) 在 0°C 在 Ar 下逐滴處理。將混合物在 23°C 攪拌 2 小時，然後用 3-[3-(2-吡啶基磺醯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1300.0 mg, 3.57 mmol) 在 THF (20 mL) 中之溶液處理。將混合物在 23°C 再攪拌 18 小時，然後用 Et_2O (250 mL) 稀釋。將所得沉澱物過濾，用

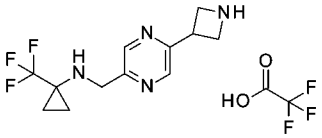
Et_2O (50 mL) 洗滌並乾燥，以得到粗製標題化合物 (1.35 g，97.87% 產率)。MS (ESI): m/z = 286.2 $[M+H-tBu]^+$

【1506】 步驟 d)：*3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1507】 將 3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-亞磺酸鈉 (300.0 mg, 0.97 mmol) (80% 純度) 在 DMF (6 mL) 中之懸浮液用 1-(溴甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷 (295.29 mg, 1.45 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 44°C 攪拌 18 小時，然後用水 (30 mL) 稀釋並用 MTBE (3x25 mL) 萃取。合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (130.0 mg，32.08% 產率)，為白色固體。MS (ESI)：m/z = 310.2 $[M-Boc+H]^+$

實例 M.36

N-[[5-(四氫吖唉-3-基)吡啡-2-基]甲基]-1-(三氟甲基)環丙胺;2,2,2-三氟乙酸



【1508】 將 3-[5-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]吡啡-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (20.0 mg, 0.05 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中之溶液用 TFA (0.1 mL) 處理，在 20°C 攪拌 1 小時，然後蒸發，以得到黃色油狀標題化合物 (10.0 mg，68.39% 產率)。MS (ESI): m/z = 273.0 $[M+H]^+$

【1509】 步驟 a)：*(E)-1-(5-氯吡啡-2-基)-N-[1-(三氟甲基)環丙基]甲亞胺*

【1510】 將 5-氯吡啡-2-甲醛 (3.0 g, 21.05 mmol) 在 DCM (40 mL) 中之溶液用 1-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽 (3.4 g, 21.05 mmol) 及三乙胺 (2.93 mL, 21.05 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度攪拌 18 小時，然後用水稀釋。有機層

經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到標題化合物 (5.10 g，87.37% 產率)，其直接用於下一步驟。

【1511】 步驟 b)：*N-[(5-氯吡啉-2-基)甲基]-1-(三氟甲基)環丙胺*

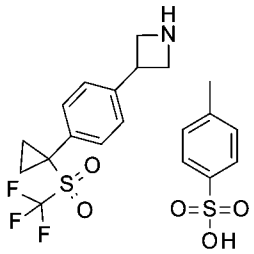
【1512】 將 (E)-1-(5-氯吡啉-2-基)-N-[1-(三氟甲基)環丙基]甲亞胺 (5.1 g, 20.4 mmol) 在 MeOH (100 mL) 中之溶液用硼氫化鈉 (1.93 g, 51.08 mmol) 在 0°C 處理。將混合物在 23°C 攪拌 18 小時，然後蒸發。殘餘物用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。有機層用 $NaHSO_4$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，以得到標題化合物 (4.0 g，54.46% 產率)，其直接用於下一步驟。MS (ESI): m/z = 251.9 $[M+H]^+$

【1513】 步驟 c)：*3-[5-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]吡啉-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1514】 反應以平行的三個批次來運作。將鋅 (389.72 mg, 5.96 mmol) 在 DMA (8 mL) 中之溶液用 1,2-二溴乙烷 (74.65 mg, 0.4 mmol) 及氯三甲基矽烷 (43.17 mg, 0.4 mmol) 處理。將混合物加熱至 60°C 並攪拌 15 分鐘，然後用 1-Boc-3-碘四氫吖唉 (1237.57 mg，4.37 mmol) 在 DMA (8 mL) 中之溶液處理。將混合物再攪拌 15 分鐘，然後冷卻至 20°C 並用 N-[(5-氯吡啉-2-基)甲基]-1-(三氟甲基)環丙胺 (1.0 g, 3.97 mmol)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 氯甲烷錯合物 (162.26 mg, 0.2 mmol) 及 CuI (0.01 mL, 0.2 mmol) 處理。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 12 小時。殘餘物用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (150 mL×3) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1.4 g，47.3% 產率)，為黃色固體。MS (ESI): m/z = 317.0 $[M+H]^+$

實例 M.37

4-甲基苯磺酸;3-[4-[1-(三氟甲基磺醯基)環丙基]苯基]四氫吖唉



【1515】 將 3-[4-[1-(三氟甲基磺醯基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (700.0 mg, 1.73 mmol) 及 PTSA (356.78 mg, 2.07 mmol) 在 EtOAc (7 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 12 小時，然後蒸發。將殘餘物懸浮在去離子水 (30 mL) 中並凍乾，以得到灰白色固體狀標題化合物 (753.0 mg，88.7% 產率)。MS (ESI): m/z = 306.1 $[M+H]^+$

【1516】 步驟 a)：*1-溴-4-(三氟甲基磺醯基甲基)苯*

【1517】 將 4-溴苄基溴 (CAS RN: 589-15-1; 5.0 g, 20.01 mmol) 在 DMF (30 mL) 中之溶液用三氟甲烷亞磺酸鈉 (9.37 g, 60.02 mmol) 及碘化鉀 (0.83 g, 5.0 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 120°C 攪拌 1 小時，然後冷卻並用水處理。用 3 M 水性 HCl 將水溶液調節為 pH 2 並蒸發，以得到淺黃色固體狀粗製標題化合物 (5.43 g，89.55% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 ppm (s, 2H)。

【1518】 步驟 b)：*1-溴-4-[1-(三氟甲基磺醯基)環丙基]苯*

【1519】 將 1-溴-4-(三氟甲基磺醯基甲基)苯 (4.9 g, 16.17 mmol) 在 DMF (50 mL) 中之溶液用 1,2-二溴乙烷 (3.04 g, 16.17 mmol) 及 K_2CO_3 (6.69 g, 48.5 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 110°C 攪拌 12 小時，然後冷卻並倒入水 (100 mL) 中。水層用乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取。合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾

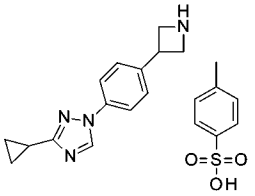
並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (3.69 g，69.35% 產率)，為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.31 - 1.22 ppm (m, 1H)。

【1520】 步驟 c)：*3-[4-[1-(三氟甲基磺醯基)環丙基]苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯*

【1521】 將 1-溴-4-[1-(三氟甲基磺醯基)環丙基]苯 (1.0 g, 3.04 mmol) 在 DME (10 mL) 中之溶液用 1-Boc-3-碘四氫吖啶 (1.72 g, 6.08 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (34.03 mg, 0.03 mmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (6.05 mg, 0.02 mmol)、TTMSS (755.48 mg, 3.04 mmol) 及 Na_2CO_3 (644.12 mg, 6.08 mmol) 處理，並將反應在 25°C 攪拌並在 N_2 下用 34 W 藍色 LED 燈 (7 cm 遠) 照射，用冷卻風扇將反應溫度保持在 25°C，攪拌 14 小時。將混合物蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (487.0 mg，39.53% 產率)，為黃色油狀物。MS (ESI)：m/z = 350.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 M.38

1-[4-(四氫吖啶-3-基)苯基]-3-環丙基-1,2,4-三唑;4-甲基苯磺酸



【1522】 將 3-[4-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (81.5 mg, 0.239 mmol) 在 EtOAc (0.405 mL) 中至溶液用 PTSA (93.36 mg, 0.491 mmol) 在 EtOAc (0.405 mL) 中之溶液在 23°C 處理。將混合物在回流下攪

拌 2 小時，然後冷卻並蒸發，得到淺黃色固體狀標題化合物 (0.106 g; 68.6%)。MS (ESI)：m/z = 241.2 $[M+H]^+$

【1523】 步驟 a)：*1-(4-溴苯基)-3-環丙基-1,2,4-三唑*

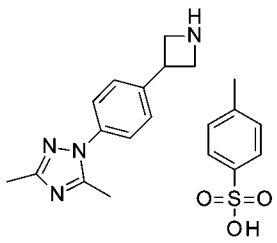
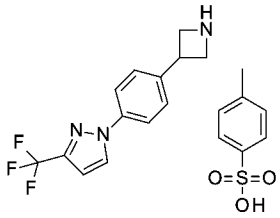
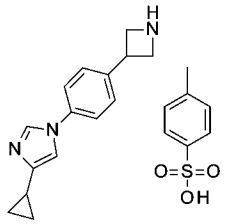
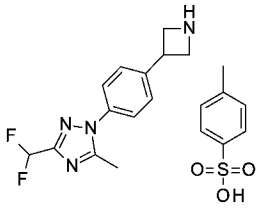
【1524】 將 3-環丙基-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN: 1211390-33-8; 109.13 mg, 1 mmol) 及 4-溴苯基硼酸 (CAS RN: 5467-74-3; 301.25 mg, 1.5 mmol) 在二氯甲烷 (9.94 mL) 中之溶液用乙酸銅(II) (245.2 mg, 1.35 mmol) 在 23°C 在空氣下處理。將混合物在該溫度再攪拌 72 小時，然後過濾。濾餅用 DCM 洗滌，並將濾液蒸發。藉由 FC (SiO_2; DCM/MeOH) 純化，得到蠟狀固體狀標題化合物 (0.053 g, 19.8%)。MS (ESI)：m/z = 264.1 $[M+H]^+$

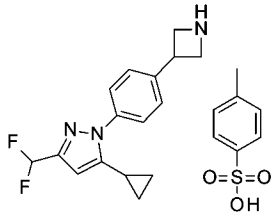
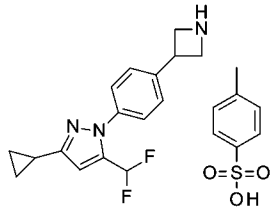
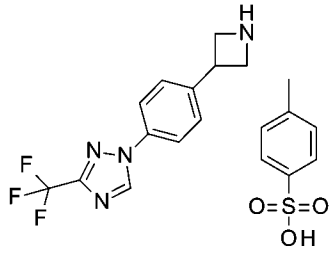
【1525】 步驟 b)：*3-[4-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1526】 向配備攪拌棒的 20 mL 小瓶中添加光催化劑 (IR[DF(CF3)PPY]2(DTBPY))PF6 (4.84 mg, 0.004 mmol)、1-(4-溴苯基)-3-環丙基-1,2,4-三唑 (114 mg, 0.432 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (105.94 µL, 0.647 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷 (133.16 µL, 0.432 mmol) 及無水碳酸鈉 (91.49 mg, 0.863 mmol)。將小瓶密封並置於氬氣下，然後添加 DME (3.67 mL)。向另一小瓶中添加氯化鎳(II) 乙二醇二甲醚錯合物 (1.9 mg, 0.009 mmol) 及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (2.32 mg, 0.009 mmol)。將預催化劑小瓶密封，用氬氣吹掃，然後將 DME (1.47 mL) 添加至小瓶中。將預催化劑小瓶超音處理 5 分鐘，然後將 0.37 mL 預催化劑 (0.5 mol% 催化劑，0.005 當量) 注射入反應容器中。將反應混合物，即懸浮液，用氬氣脫氣。將反應攪拌並用 420 nm 燈照射 16 小時 (75% 強度)。反應藉由暴露於空氣而淬滅，過濾並用少量 EtOAc

洗滌。濾液用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物 (0.082 g; 44.9%)。MS (ESI)：m/z = 341.3 $[M+H]^+$

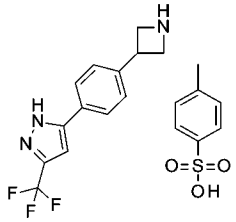
【1527】與實例 M.38 類似，以下建構單元係使用步驟 a) 中之相關商用建構單元產生。

實例	結構	合成名稱	建構單元	MS, ESI: m/z
M.39		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3,5-二甲基-1,2,4-三唑;4-甲基苯磺酸	3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN: 7343-34-2)	229.2 $[M+H]^+$
M.40		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS RN: 20154-03-4)	268.2 $[M+H]^+$
M.41		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-4-環丙基-咪唑;4-甲基苯磺酸	4-環丙基-1H-咪唑 (CAS RN: 89830-98-8)	240.2 $[M+H]^+$
M.42		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑;4-甲基苯磺酸	5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN: 1094760-03-8)	265.1 $[M+H]^+$

M.46		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-5-環丙基-3-(二氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸	5-環丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑 (CAS RN: 1062296-03-0)	290.2 $[M+H]^+$
M.47		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-環丙基-5-(二氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸	5-環丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑 (CAS RN: 1062296-03-0)	290.2 $[M+H]^+$
M.51		1-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑;4-甲基苯磺酸	3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN: 60406-75-9)	269.2 $[M+H]^+$

實例 M.43

5-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑;4-甲基苯磺酸



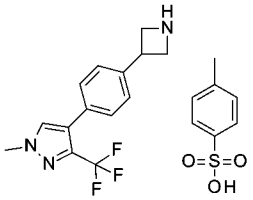
【1528】將 3-[4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (18.18 g, 49.49 mmol) 在 EtOAc (140 mL) 中之溶液用 PTSA (10.35 g, 54.44 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 80°C 攪拌 45 分鐘，然後冷卻並過濾。濾餅用 EtOAc 洗滌並乾燥，以得到無色固體狀標題化合物 (18.694 g, 85.9%)。MS (ESI): m/z = 268.2 $[M+H]^+$

【1529】步驟 a)：*3-[4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1530】在充滿氬氣的燒瓶中，將 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1064194-10-0; 10.71 g, 45.35 mmol)、5-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (CAS RN: 219986-65-9; 12 g, 41.23 mmol)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽 (462.53 mg, 412.27 umol)、Na_2CO_3 (8.74 g, 82.45 mmol) 及雙(三甲基矽烷基)矽烷基-三甲基-矽烷 (12.72 mL, 41.23 mmol) 合併，並將混合物懸浮在乙二醇二甲醚 (240 mL) 中，並藉由將氬氣鼓泡通過懸浮液來用氬氣脫氣。在密封且充滿氬氣的小瓶中，將二氯鎳;1,2-二甲氧基乙烷 (45.29 mg, 206.14 umol) 及 4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶 (55.33 mg, 206.14 umol) 與乙二醇二甲醚 (24 mL) 合併在一起，並藉由將氬氣鼓泡通過該混合物來將混合物脫氣 5 分鐘。超音處理 5 分鐘後，將預催化劑注入主反應燒瓶中。用氬氣脫氣後，將懸浮液在藍色 LED 燈下劇烈攪拌 120 小時。將懸浮液過濾。向濾液中添加矽膠 (60 g) 並將混合物蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到淺黃色固體狀標題化合物 (8.17 g, 51.2%)。MS (ESI)：m/z = 366.3 $[M-H]^-$

實例 M.44

4-[4-(四氫吖唉-3-基)苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸



【1531】將 3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (133 mg, 0.349 mmol) 在 EtOAc (2.02 mL) 中之溶液用 PTSA (135.98 mg, 0.715 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 80°C 攪拌 2 小時，然後冷卻並濾出。

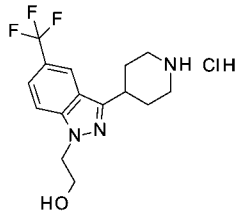
將濾餅乾燥，以得到黃色固體狀標題化合物 (0.227 g; 93.9%)。MS (ESI): m/z = 282.2 $[M+H]^+$

【1532】 步驟a)：*3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1533】 將 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡唑 (CAS RN: 1218790-53-4; 106.11 mg, 0.384 mmol)、3-(4-溴苯基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1064194-10-0; 120 mg, 0.384 mmol)、碳酸鉀 (265.61 mg, 1.92 mmol) 及肆(三苯基膦)鈀(0) (22.21 mg, 0.019 mmol) 在 THF (1.81 mL) 及水 (0.181 mL) 中之溶液在氬氣下在 80°C 劇烈攪拌 3 小時。將反應混合物倒在水 (5 mL) 及乙酸乙酯 (5 mL) 上並分離各層。將水層用乙酸乙酯 (2 × 5 mL) 萃取兩次。將有機層合併並經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，用矽膠處理並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到黃色膠狀標題化合物 (0.135 g, 87.4%)。MS (ESI)：m/z= 326.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 M.45

2-[3-(4-哌啶基)-5-(三氟甲基)吲唑-1-基]乙醇;鹽酸鹽



【1534】 在 20°C 的 4-[1-(2-羥基乙基)-5-(三氟甲基)吲唑-3-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (600.0 mg, 1.45 mmol) 在 HCl/二噁烷 (5.0 mL, 2.0 mmol) 中之溶液。將混合物在 20°C 攪拌 1 小時，然後蒸發，以得到黃色固體狀標題化合物 (405.0 mg，84.61% 產率)。MS (ESI)：m/z = 314.1 $[M+ H]^+$

【1535】 步驟 a)：*4-[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

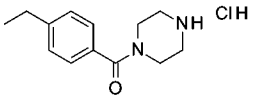
【1536】 將 3-溴-4-氟三氟甲苯 (CAS RN: 68322-84-9; 5.35 g, 22.03 mmol) 在 THF (30 mL) 中之溶液用 n-BuLi (12.34 mL, 30.84 mmol) 在 -78°C 在 Ar 下逐滴處理。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後用 1-Boc-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-哌啶 (4.0 g, 14.69 mmol) 處理。使混合物升溫至 20°C 並在該溫度攪拌 2 小時，然後用10 mL 水 處理並用 EtOAc 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到橙色固體狀標題化合物 (800.0 mg，19.35% 產率)。MS (ESI)：m/z = 320.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

【1537】 步驟 b)：*4-[1-(2-羥基乙基)-5-(三氟甲基)吲唑-3-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯*

【1538】 將 4-(5-三氟甲基-2-氟-苯甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (800.0 mg, 2.34 mmol) 在 1-丁醇 (15 mL) 中之溶液用 2-肼基乙-1-醇 (391.85 mg, 5.15 mmol) 在 20°C 處理。將混合物在 120°C 攪拌 12 小時，然後蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (680.0 mg，76.48% 產率)，為黃色固體。MS (ESI)：m/z = 324.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

實例 M.48

(4-乙基苯基)-哌啡-1-基-甲酮;鹽酸鹽



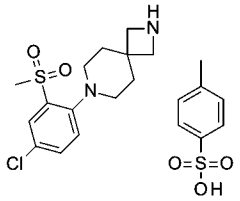
【1539】 將 4-(4-乙基苯甲醯基)哌啡-1-甲酸三級丁酯 (1730.0 mg, 5.43 mmol) 在 4 M HCl/MeOH (20.0 mL, 5.43 mmol) 中之溶液在 25°C 攪拌 12 小時。然後蒸發混合物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.19 g，定量)。

【1540】 步驟 a)：*4-(4-乙基苯甲醯基)哌啡-1-甲酸三級丁酯*

【1541】將 4-乙基苯甲醯氯 (CAS RN: 16331-45-6; 1.0 g, 5.93 mmol) 在 DCM (1.5 mL) 中之溶液用三乙胺 (2.48 mL, 17.79 mmol) 及 1-Boc-哌啉 (CAS RN: 76535-74-5; 1.89 mL, 11.86 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (1.73 g，91.62% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 319.1 $[M+H]^+$

實例 M.49

7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷 .1:2 甲苯磺酸



【1542】將 7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (37 mg, 0.089 mmol) 在 EtOAc (0.517 mL) 中之溶液用 PTSA (34.77 mg, 0.183 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 80°C 攪拌 2 小時，然後冷卻並蒸發，得到橙色泡沫狀標題化合物 (0.057 g; 92.7%)。MS (ESI): m/z = 315.2 $[M+H]^+$

【1543】步驟 a)：*1-溴-4-氯-2-甲磺醯基-苯*

【1544】將 1-溴-4-氯-2-氟-苯 (CAS RN: 1996-29-8; 1.19 mL, 9.55 mmol) 及 NaSMe (702.77 mg, 10.03 mmol) 在 DMSO (21.33 mL) 中之懸浮液在氬氣下在 100°C 攪拌 3 小時，然後冷卻。將混合物倒在水及 EtOAc 上，並分離各層。將水層用 EtOAc 萃取兩次。合併之有機層用水洗滌兩次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。將所獲中間體 (3.18 g，淺黃色膠狀物) 溶解在二氯甲烷 (33.33 mL) 中。將溶液在冰浴中冷卻並分批添加 3-氯過氧苯甲酸 (3.06 g, 12.41 mmol)。將

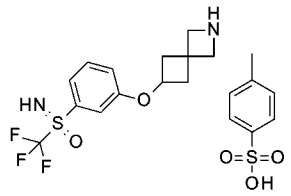
反應混合物在 23°C 攪拌 18 小時並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色固體狀標題化合物 (1.26 g; 48.9%)。MS (ESI): m/z = 271.0 $[M+H]^+$

【1545】 步驟 b)：*7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯*

【1546】 在 Ar 下，在 23°C 用 1-溴-4-氯-2-甲磺醯基-苯 (200 mg, 0.742 mmol)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯 (335.86 mg, 1.48 mmol)、乙酸鈀(II) (16.66 mg, 0.074 mmol)、2-(二-三級丁基膦基)聯苯 (22.14 mg, 0.074 mmol)、三級丁醇鈉 (106.96 mg, 1.11 mmol) 及甲苯 (1.56 mL) 充填 MW 小瓶。將混合物在 MW 中在 130°C 攪拌 30 分鐘，用 EtOAc 稀釋並過濾。濾液用水及鹽水洗滌。合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；庚烷/EtOAc) 純化，得到無色膠狀標題化合物 (0.018 g, 5.59%)。MS (ESI): m/z = 415.3 $[M+H]^+$

實例 M.50

[3-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧)苯基]-亞胺基-側氧-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷;4-甲基苯磺酸



【1547】 將 6-[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (840.0 mg, 2.0 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之溶液用 PTSA (456.04 mg, 2.4 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在該溫度再攪拌 16 小時，然後蒸發。藉由 RP-HPLC 純化製得標題化合物 (253.6 mg，24.48% 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 321.2 $[M+H]^+$

【1548】 步驟 a)：*3-(三氟甲基碸亞胺基)苯酚*

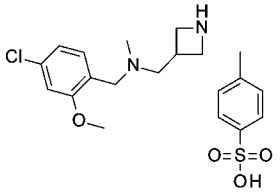
【1549】 將亞胺基-側氧-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]-(三氟甲基)-λ6-硫烷 (1.8 g, 5.37 mmol) 在 THF (90 mL) 中之溶液用碳酸氫鈉 (0.45 g, 5.37 mmol) 在水 (9 mL) 中之溶液在 0°C 在空氣下處理，然後緩慢添加過氧化氫 (6.09 g, 53.71 mmol)。將混合物在室溫攪拌 1 小時，然後用水及水性亞硫酸氫鈉洗滌。將有機層乾燥並蒸發，以得到淺棕色油狀標題化合物 (1.0 g，78.55% 產率)。MS (ESI): m/z = 226.0 $[M+H]^+$

【1550】 步驟 b)：*6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯*

【1551】 將 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (CAS RN: 1147557-97-8; 947.07 mg, 4.44 mmol) 及 3-(三氟甲基碸亞胺基)苯酚 (1.0 g, 4.44 mmol) 在甲苯 (50 mL) 中之溶液用氰基亞甲基三丁基正膦 (2143.52 mg, 8.88 mmol) 在 23°C 在 Ar 下處理。將混合物在 120°C 攪拌 16 小時，然後冷卻並蒸發。藉由 RP-HPLC 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (540.0 mg，產率 27.48%)。MS (ESI)：m/z = 321.0 $[M-boc+H]^+$

實例 M.52

N-(四氫吖唉-3-基甲基)-1-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-N-甲基-甲胺;4-甲基苯磺酸



【1552】 將 3-[[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]甲基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (246 mg, 0.693 mmol) 在 EtOAc (5.16 mL) 中之溶液用 PTSA (290 mg, 1.52 mmol) 在 23°C 處理。將混合物在 80°C 攪拌 16 小時，然後冷卻並蒸發。

與 Et_2O 一起研磨，得到無色非晶形固體狀標題化合物 (395.4 mg, 85.38%)。MS (ESI): m/z = 255.1 $[M+H]^+$

【1553】 步驟 a)：*4-氯-2-甲氧基苯甲醛*

【1554】 在 23°C 將 (4-氯-2-甲氧基苯基)甲醇 (1.00 g, 5.79 mmol) 在 $CHCl_3$ (12 mL) 中之溶液添加至 MnO_2 (5.04 g, 57.9 mmol) 在 $CHCl_3$ (12 mL) 中之混合物。將混合物在回流下攪拌 2 小時，冷卻至 23°C，經矽藻土過濾並蒸發，得到淺黃色固體狀標題化合物 (877 mg, 88%)。MS (ESI): m/z = 171.0 $[M+H]^+$

【1555】 步驟 b)：*3-[[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]甲基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯*

【1556】 將 4-氯-2-甲氧基-苯甲醛 (200 mg, 1.17 mmol) 及 3-(甲基胺基甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (246.55 mg, 1.23 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 及乙酸 (147.65 µL, 2.58 mmol) 中之溶液在 23°C 攪拌 30 分鐘，然後用三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.21 g, 5.73 mmol) 處理。將混合物在該溫度再攪拌 16 小時，然後倒入飽和水性 $NaHCO_3$ (5 mL) 中，並攪拌 1.5 小時。混合物用二氯甲烷 (2*10 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/MTBE) 純化，得到無色黏稠油狀標題化合物 (246 mg, 58.54%)。MS (ESI): m/z = 355.1 $[M+H]^+$

【1557】 非商用建構單元的合成：

【1558】 ***實例 C.1***

【1559】 **4-溴-2-甲基磺醯基-1-(三氟甲基)苯**

【1560】 在 0°C，向 4-氯-2-甲基氫硫基-1-(三氟甲基)苯 (1950 mg, 8.6 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20 mL)、CH_3CN (20 mL) 及水 (40 mL) 中經水浴冷卻的溶液中加入高碘酸鈉 (3680 mg, 17.2 mmol) 及氯化釕 (III) 水合物 (19.4 mg, 0.090

mmol)，然後將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將反應混合物用 40 mL 水稀釋，並用 50 mL DCM 及 2x50mL EtOAc 萃取。合併的有機層用 75 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1800 mg，73% 產率)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.32 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.44, 1.22 Hz, 1 H) 3.22 ppm (s, 3 H)。

【1561】 步驟 a) *4-氯-2-甲基氫硫基-1-(三氟甲基)苯*

【1562】 向 4-氯-2-氟-1-(三氟甲基)苯 (CAS: 94444-59-4) (5.0 g, 25.2 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的混合物中加入甲硫醇鈉 (2.12 g, 30.2 mmol)。將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。將反應混合物用 150 mL 水稀釋，用 2 x 75mL EtOAc 萃取。合併的有機層用 100 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/) 純化，得到黃色固體狀標題化合物 （2 g，31.5% 產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.55 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=8.38, 0.92 Hz, 1 H) 2.52 - 2.57 ppm (m, 3 H)。

【1563】 ***實例 C.2***

【1564】 **5-溴-2-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶**

【1565】 向 5-溴-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡啶 (1100 mg, 4.36 mmol) 在 THF (40 mL) 中之溶液中天機二苯基(甲基)锍四氟硼酸鹽 (1635 mg, 5.67 mmol)。將懸浮液在室溫攪拌 0.5 小時，並最後逐滴添加 NaHMDS 溶液 (6.98 mL，6.98 mmol，在 THF 中之 1 M)。將反應混合物在 25°C 攪拌 1 小時。用 10 mL MeOH 淬滅混合物並蒸發。藉由 FC (SiO_2; PE/EtOAc) 純化，得到白色固體狀標題化合物 (900 mg，78% 產率)。MS (ESI)：m/z = 266.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR

(400 MHz，氯仿-d) δ = 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.39 ppm (m, 4H)。

【1566】 步驟 a) *5-溴-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡啶*

【1567】 向 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯 (3374 mg, 15.2 mmol) 及 2,5-二溴吡啶 (3000 mg, 12.7 mmol)、碳酸鉀 (3500 mg, 25.3 mmol) 在 1,4-二噁烷 (60 mL) 及水 (12 mL) 中之溶液中添加肆[三苯基膦]鈀(0) (1463 mg, 1.27 mmol)，將混合物在 80°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。混合物用水 (100 mL) 稀釋並用 EtOAc (200 mL 3x) 萃取，然後，合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由 FC (SiO_2; PE) 純化，得到淺黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.16 ppm (s, 1H)。

【1568】 ***實例 C.3***

【1569】 **2-氯-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啉**

【1570】 向 2-氯-5-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡啉 (1600 mg, 7.67 mmol) 在 THF (60 mL) 中之溶液中天機二苯基(甲基)锍四氟硼酸鹽 (2873 mg, 9.97 mmol)。將懸浮液在 0°C 攪拌 0.5 小時，並最後逐滴添加 NaHMDS 溶液 (12.3 mL，12.3 mmol，在 THF 中之 1 M)。將反應混合物在 25°C 加熱 1 小時。將水 (50 mL) 添加至反應混合物中，並且水相用 EtOAc (40 mL) 萃取兩次。將有機層合併並用鹽水洗滌，並且經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1500 mg，63.89% 產率)，為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.36 ppm (br s, 2H)。

【1571】 步驟 a) *2-氯-5-[1-(三氟甲基)乙烯基]吡啉*

【1572】 向 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯 (3443 mg, 15.5 mmol) 及 2-溴-5-氯吡啉 (3000 mg, 15.5 mmol)、碳酸鉀 (4290 mg, 31.0 mmol) 在 1,4-二噁烷 (60 mL) 及水 (6 mL) 中之溶液中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (1266 mg, 1.55 mmol)，將混合物在 80°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並蒸發。藉由 FC (SiO_2；PE) 純化，得到黃色固體狀標題化合物 (1600 mg，49% 產率)。MS (ESI)：m/z =209.3 $[M+H]^+$

【1573】 ***實例 C.4***

【1574】 **3-溴-6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒啉**

【1575】 向 3-溴-6-[1-(三氟甲基)乙烯基]嗒啉 (340 mg, 1.34 mmol) 在 THF (10 mL) 中之溶液中添加二苯基(甲基)銃四氟硼酸鹽 (503 mg, 1.75 mmol)。將懸浮液在 0°C 攪拌 0.5 小時，並最後逐滴添加 NaHMDS (2.15 mL, 2.15 mmol，在 THF 中之 1M) 溶液。將反應混合物在 25°C 加熱 1 小時。將混合物用 6 mL MeOH 淬滅，並將反應混合物在 EtOAc (20 mL) 與水 (40 mL) 之間分配三次，並蒸發。藉由製備型 HPLC 純化，得到白色固體狀標題化合物 (280 mg，78% 產率)。MS (ESI): m/z = 267.3 $[M+H]^+$

【1576】 步驟 a) *3-溴-6-[1-(三氟甲基)乙烯基]嗒啉*

【1577】 向 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯 (560 mg, 2.52 mmol) 及 3,6-二溴嗒啉 (500 mg, 2.1 mmol)、碳酸鉀 (581 mg, 4.2 mmol) 在 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (172 mg, 0.210 mmol)，將混合物在 80°C 在 N_2 環境中攪拌 3 小時。混合物 (與另一平行反應合併) 用水 (100 mL) 稀釋並用 EtOAc (200 mL 三次) 萃

取，然後，合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由 FC (SiO_2; PE) 純化，得到白色結晶固體狀標題化合物 (300 mg，56% 產率)。MS (ESI): m/z = 253.3 $[M+H]^+$

【1578】 ***實例 C.5***

【1579】 **5-溴-2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶**

【1580】 向 5-溴-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]嘧啶 (1900 mg, 7.51 mmol) 在 THF (60 mL) 中之溶液中添加二苯基(甲基)銃四氟硼酸鹽 (2813 mg, 9.76 mmol)。將懸浮液在室溫攪拌 0.5 小時，並最後逐滴添加 NaHMDS (12.0 mL, 12.0 mmol) 之溶液。將反應混合物在 25°C 加熱 1 小時。將混合物用 10 mL MeOH 淬滅，然後將混合物在減壓下濃縮，以得到殘餘物。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (1400 mg，69.8 % 產率)，為白色固體。MS (ESI): m/z = 269.0 $[M+H]^+$

【1581】 步驟 a) *5-溴-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]嘧啶*

【1582】 向 1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯 (4704 mg, 21.2 mmol) 及 2,5-二溴嘧啶 (4200 mg, 17.7 mmol)、碳酸鉀 (4880 mg, 35.3 mmol) 在 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷錯合物 (1441 mg, 1.77 mmol)，將混合物在 80°C 在 N^2 環境下攪拌 12 小時。混合物用水 (100 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL x 3) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由 FC (SiO_2；PE/EtOAc) 純化，製得標題化合物 (2.4 g，53.7% 產率)，為白色固體。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.83 (s, 2H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.41 ppm (s, 1H)。

實例 C.6

[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷

【1583】 在氬氣氛下，將 1-溴-3-甲基亞磺醯基-5-(三氟甲基)苯 (10.0 g, 34.8 mmol)、胺基 4-硝基苯甲酸酯；三氟甲磺酸 (28.9 g, 87.1 mmol)、硫酸亞鐵 (1058 mg, 6.97 mmol)、1,10-菲咯啉 (phenanthroline) (2511 mg, 13.9 mmol) 及 ACN (80 mL) 裝入 200 mL 密封管中。然後將反應混合物於 40°C 攪拌 72 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (100 mL) 來淬滅。將混合物用 CH_2Cl_2 (150 mL × 3) 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將產物藉由管柱層析法純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物（2.2 g，7.28 mmol，19.9% 產率）。MS (ESI)：m/z = 302.0/304.0 $[M+H]^+$

【1584】 步驟 a) *1-溴-3-甲基亞磺醯基-5-(三氟甲基)苯*

【1585】 將 1-溴-3-甲基氫硫基-5-(三氟甲基)苯 (11.0 g, 40.6 mmol) 溶解在三氟乙酸 (62.5 mL, 812 mmol) 中，並且將所得混合物用冰浴在 0°C 冷卻。接著，加入在水 (4 mL) 中的過氧化氫 (3.77 mL, 44.6 mmol)，並將混合物在室溫攪拌 12 小時。完成後，將混合物濃縮並在 DCM 與 $NaHCO_3$ 飽和水溶液之間分配。將有機層乾燥並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物（10.0 g，34.83 mmol，81.55% 產率）。MS (ESI): m/z = 287.0/289.0 [M+H]+

實例 C.7

1-氯-4-二甲基磷醯基 (phosphoryl)-2-氟-苯

【1586】 在 25°C 向 4-氯-3-氟碘苯 (2000 mg, 7.8 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液中添加 TEA (2.17 mL, 15.6 mmol)、甲基膦醯基甲烷 (CAS: 7211-39-4) (730 mg, 9.36 mmol)、Xantphos (903 mg, 1.56 mmol) 及 $Pd_2(dba)_3$ (714 mg, 0.78 mmol)。將反應混合物在 70°C 及 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。將反應混合物過

濾，將濾液在減壓下濃縮以得到殘餘物。將粗產物藉由反向閃光（FA 條件；MeCN：H_2O 0% 至 30%）純化並凍乾，以得到淺黃色粉末狀 1-氯-4-二甲基磷醯基-2-氟-苯（1387 mg，6.71 mmol，86% 產率）。MS (ESI)：m/z = 207.0 [M+H]+

實例 C.8

1-溴-3-二甲基磷醯基-5-氟-苯

【1587】向 1-溴-3-氟-5-碘-苯 (2.0 g, 6.65 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液中添加 TEA (2.32 mL, 16.6 mmol)、甲基膦醯基甲烷 (CAS: 7211-39-4) (545 mg, 6.98 mmol)、Xantphos (1923 mg, 3.32 mmol) 及 $Pd_2(dba)_3$ (609 mg, 0.66 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛下於 60 °C 攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將粗產物藉由反相 HPLC（0.1% FA 條件）純化並凍乾，以得到棕色固體狀 1-溴-3-二甲基磷醯基-5-氟-苯（1.36 g，5.42 mmol，81.5% 產率），其由 ^{1}H NMR 證實。MS (ESI): m/z = 251.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

實例 C.9

1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯

【1588】向 2-氟-1-甲基-4-(三氟甲基磺醯基)-苯 (4.2 g, 17.3 mmol) 在三氟甲基苯 (80.0 mL, 646 mmol) 中之混合物中，加入 N-溴琥珀醯亞胺 (6.33 g, 35.6 mmol) 及 2,2-偶氮雙(2-甲基丙腈) (5.84 g, 35.6 mmol)。將反應混合物在 90°C 及 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，用 PE/EtOAc (9:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題

化合物（2.5 g，7.79 mmol，44.9% 產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.55 (s, 2 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 7.85 (dd, J=8.01, 1.28 Hz, 1 H)。

實例 C.10

3-溴-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑

【1589】 向 3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑 (5.07 g, 27.2 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中之溶液中添加 NBS (10.7 g, 59.8 mmol)。將混合物在 60 °C 攪拌 15 小時。將反應混合物倒入 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。粗製物質藉由急速層析法 (在庚烷中之 0% 至 20% AcOEt) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.08 g, 42.0%)。MS (ESI)：m/z = 255.9/257.9 $[M+H]^+$

【1590】 步驟 a) *(NE)-N-(二甲基胺基亞甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺*

【1591】 將 1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺 (5.0 g, 32.7 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (27.2 g, 30.4 mL, 229 mmol) 中。將混合物在 RT 攪拌 6 小時。將反應混合物倒入 EtOAc 中並用水 (三次) 及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色非晶形固體狀標題化合物 (6.5 g, 90.8%)。MS (ESI): m/z = 209.1 $[M+H]^+$

【1592】 步驟 b) *3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑*

【1593】 向冰冷的 (NE)-N-(二甲基胺基亞甲基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺 (6.5 g, 28.1 mmol) 在乙酸 (18 mL) 中之溶液中添加肼;水合物 (1.55 g, 1.5 mL, 30.9 mmol)。將混合物在 RT 攪拌 2 小時，然後在 50°C 攪拌 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮並溶解在 EtOAc 中。添加水性 NaOH 1 N (pH 7 至 8)。將混

合物用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (5.07 g, 96.8%)。MS (ESI): m/z = 178.1 $[M+H]^+$

實例 C.11

4,5-二溴-2-(2,2,2-三氟乙基)三唑

【1594】向 4,5-二溴-2H-三唑 (5.0 g, 22.0 mmol) 在 ACN (50 mL) 中之溶液中添加碳酸銫 (7.18 g, 22.0 mmol)。然後，在 0°C 逐滴添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (5.12 g, 22.0 mmol)。將反應混合物在 RT 攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中，添加 EtOAc，並且水層用 EtOAc 萃取三次。然後，合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濾出並蒸發。粗產物藉由管柱層析法 (矽膠，PE/EtOAc 0 至 7%) 純化。將含有純產物之流份合併並蒸發，以得到黃色油狀 4,5-二溴-2-(2,2,2-三氟乙基)三唑 (5.3 g，17.2 mmol，77.9% 產率)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 4.95 (q, J = 7.9 Hz, 2H)

實例 C.12

3-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑

【1595】在 0°C 向 3-溴-1H-1,2,4-三唑 (8000 mg, 54.1 mmol) 在 THF (80 mL) 中之溶液中添加 NaH (3.89 g, 97.3 mmol)。0.5 小時後，添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (25.1 g, 108 mmol)，並將所得混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物倒入水 (200 mL) 中並用 EtOAc (200 mL × 3) 萃取。將合併之萃取物用鹽水 (150 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化並在減壓下濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (6000 mg，26.1 mmol，48.3% 產率)。MS (ESI)：m/z = 229.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 12.49 (s, 1H), 9.14 (q, J = 8.1 Hz, 2H)

實例 C.13

4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-甲醛

【1596】 向 4-碘-2-甲基-吡唑-3-甲醛 (CAS: 959986-66-4) (2000 mg, 8.47 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液中添加 TEA (2.36 mL, 17.0 mmol)、二甲基氧化膦 (794 mg，10.2 mmol，1.2 當量)、Xantphos (981 mg, 1.69 mmol) 及 $Pd_2(dba)_3$ (776 mg, 0.85 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛下於 70 °C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由反相急速層析法 (FA 條件；MeCN:H_2O = 0 至 30%) 純化並凍乾，以得到淺黃色固體狀標題化合物。MS (ESI)：m/z = 187.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.81 (s, 3 H) 1.84 (s, 3 H) 4.25 (s, 3 H) 7.60 (br d, J=1.83 Hz, 1 H) 10.49 (s, 1 H)。

實例 C.14

1-溴-4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苯

【1597】 向甲基膦醯基甲烷 (1.85 g, 23.7 mmol)、1-溴-4-碘-2-(三氟甲基)苯 (CAS: 364-11-4) (8.3 g, 23.7 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃(xanthene) (137 mg, 0.24 mmol) 及三乙胺 (3.86 mL, 27.7 mmol) 中添加 1,4-二噁烷 (80 mL)。添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (108 mg, 0.12 mmol)，並將混合物在 RT 在 Ar 下攪拌 24 小時。將反應混合物透過矽藻土過濾，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由 FC (用石油醚/MtBE 溶析，其中 MtBE 為 0 至 100%，進一步用 MtBE/甲醇溶析，其中甲醇為 0 至 25%) 純化，以得到白色半固體狀 1-溴-4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苯 (50 mg，0.170 mmol，18.5% 產率)。MS (ESI)：m/z = 301.0 / 303.0 $[M+H]^-$

實例 C.15

1-溴-3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苯

【1598】 將甲基膦醯基甲烷 (2224 mg, 28.5 mmol)、1-溴-3-碘-5-(三氟甲基)苯 (CAS: 481075-59-6) (5.0 g, 14.3 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃 (206 mg, 0.36 mmol) 及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (130. mg, 0.14 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (50 mL) 及三乙胺 (2.98 mL, 21.4 mmol) 中。將反應混合物在氬氣下在 25°C 加熱 48 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌。萃取物經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物藉由管柱層析法純化，以得到橙色固體狀標題化合物 (1.9 g，6.31 mmol，42.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 301.0 $[M+H]^+$。

實例 C.16

2-苄基氧-5-溴-3-(二氟甲基)吡啶

【1599】 向冰水冷卻的 5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-吡啶 (CAS: 1805222-04-1) (1.5 g, 6.64 mmol) 及苯甲醇 (754 mg, 6.97 mmol) 在 THF (45 mL) 中之攪拌溶液中一次性添加三級丁醇鉀 (819 mg, 7.3 mmol)。然後將 RM 在 25°C 攪拌 12 小時並在真空中蒸發。使所獲殘餘物在水 (30 mL) 與 EtOAc (50 mL) 之間分配。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，以得到白色固體狀 2-苄基氧-5-溴-3-(二氟甲基)吡啶 (1.9 g，6.05 mmol，86.6% 產率) (95% NMR)。MS (ESI): m/z = 314.0 $[M+H]^+$。

實例 C.17

3-溴-5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑

【1600】 在 0°C 向 5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-胺 (2.3 g, 12.0 mmol) 在 ACN (40 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硝酸異戊酯 (1.55 g, 13.2 mmol) 在ACN (5 mL) 中之溶液。將反應在 0°C 攪拌 1 小時。然後在 0°C 將 $CuBr_2$ (1.61 g, 7.22 mmol) 添加至混合物中，並將所得混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由反相 HPLC (水(0.1%FA)-ACN]) 純化。將經純化之溶液凍乾，以得到淺綠色固體狀標題化合物 (740 mg，2.9 mmol，24.1% 產率)。MS (ESI): m/z = 257.2 $[M+H]^+$。

實例 C.18

4-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-咪唑

【1601】 將 2-溴-1-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酮 (5.0 g, 21.6 mmol) 添加至甲醯胺 (50.0 mL, 1259 mmol) 中，並將混合物在 180°C 攪拌 2 小時。反應完成後，添加 500 mL 水，並且混合物用二氯甲烷 (100 mL×3) 洗滌三次，然後用 1 M NaOH 水溶液將水相 pH 調節為 8，並且水相用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取兩次。將有機相干燥並濃縮，以得到棕色固體狀 4-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-咪唑 (800 mg，4.54 mmol，15.5% 產率)。MS (ESI): m/z = 177.2 $[M+H]^+$。

實例 C.19

2-苄基氧-3-溴-5-(二氟甲基)吡啶

【1602】 向冰水冷卻的 3-溴-5-(二氟甲基)-2-氟-吡啶 (1.4 g, 6.19 mmol) 及苯甲醇 (703 mg, 6.5 mmol) 在 THF (40 mL) 中之攪拌溶液中添加一次性三級丁醇鉀 (765 mg, 6.81 mmol)。將反應混合物在 25°C 攪拌 18 小時並在真空中蒸發。使所獲殘餘物在水 (40 mL) 與 EtOAc (200 mL) 之間分配。有機層經

Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，以得到淺黃色微晶狀標題化合物 (1.7 g，5.41 mmol，83% 產率)。MS (ESI): m/z = 314.0/316.0 $[M+H]^+$。

實例 C.20

[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷

【1603】 將二乙酸碘苯 (23.8 g, 73.8 mmol) 及胺甲酸銨 (3.6 g, 46.1 mmol) 添加至 4-溴-1-甲基氫硫基-2-(三氟甲基)苯 (CAS: 300356-31-4) (5.0 g, 18.4 mmol) 在 2,2,2-三氟乙-1-醇 (50.0 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 RT 攪拌 24 小時。完成後，將溶劑蒸發並將殘餘物在水與 EtOAc 之間稀釋。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到深棕色油狀標題化合物(7.8 g，25.8 mmol，4.2% 產率)。MS (ESI): m/z = 302.0 $[M+H]^+$。

實例 C.21

[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]-亞胺基-甲基-側氧-λ6-硫烷

【1604】 在氬氣環境下，用 1-溴-2-甲基亞磺醯基-4-(三氟甲基)苯 (2.5 g, 8.71 mmol)、胺基 4-硝基苯甲酸酯; 三氟甲磺酸 (7232 mg, 21.8 mmol)、硫酸亞鐵 (265 mg, 1.74 mmol)、1,10-啡啉 (phenanthroline) (628 mg, 3.48 mmol) 及 ACN (20 mL) 充填 30 mL 密封管。然後將反應混合物於 30 °C 攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (5 mL) 來淬滅。將有機層從水層分離，並且水層用CH_2Cl_2 (5 mL × 3) 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。產物藉由急速層析法 (0 至 50% 乙腈/氯仿，然後為 10% 至 40% 乙腈/水)純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (900 mg，2.98 mmol，31% 產率)。LCMS 302.0/304 .0$[M+H]^+$

【1605】 步驟 a) *1-溴-2-甲基亞磺醯基-4-(三氟甲基)苯*

【1606】 1-溴-2-甲基氫硫基-4-(三氟甲基)苯 (CAS: 142994-07-8) (10.0 g, 28.4 mmol) 溶解在三氟乙酸 (100 mL, 1298 mmol) 中，並將所得混合物用冰浴在 0°C 冷卻。接著，添加在水 (3.24 mL) 中之過氧化氫 (2.4 mL, 28.4 mmol)，並將混合物在 RT 攪拌 18 小時。完成後，將混合物濃縮並在 DCM 與 1 M $NaHCO_3$ 水溶液之間分配。將有機層乾燥並濃縮，然後藉由急速層析法 (己烷/MTBE 20% 至 42%) 純化，以獲得淺黃色油狀標題化合物 (6.0 g，20.9 mmol，73.6% 產率)；MS (ESI)：m/z = 287.0/288.9 $[M+H]^+$

實例 C.22

1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-甲醛

【1607】 向 1H-吡唑-3-甲醛 (5.0 g, 52.0 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (100 mL) 中之溶液中添加 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (17.5 g, 78.1 mmol)、Cs_2CO_3 (33.9 g，104 mmol，2.0 當量) 及 18-冠-6 (6.88 g，26.02 mmol，0.5 當量)。將反應混合物在 90°C 攪拌 3 小時。然後將 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (17.5 g, 78.1 mmol) 及 18-冠-6 (6.88 g, 26.0 mmol) 添加到混合物中，並將所得混合物在 90°C 再攪拌 60 小時。將反應混合物倒入水 (200 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (100 mLx 3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上純化，用 PE/EtOAc (3:1) 溶析，以得到黃色油狀產物 1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-甲醛 (1.15 g，5.99 mmol，12% 產率)。MS (ESI)：m/z = 193.1 $[M+H]$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 9.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (tq, J = 7.2, 10.2 Hz, 2H)。

實例 C.23

2-[[2-溴-4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷

【1608】將三甲基-[2-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基]矽烷 (30.0 g, 113 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺 (26.1 g, 146 mmol) 及 AIBN (3.7 g, 22.5 mmol) 在四氯化碳 (300 mL) 中之混合物在 60°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由反相急速層析法 (FA 條件；MeCN:H_2O 0 至 70%) 純化並凍乾，以得到黃色油狀標題化合物 (21.0 g，60.8 mmol，54% 產率)。MS (ESI)：m/z = 346.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.45 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)

實例 C.24

1-溴-3-氟-5-(三氟甲基氫硫基)苯

【1609】向 1-溴-3-氟-5-碘-苯 (2000 mg, 6.65 mmol) 在 ACN (10 mL) 中之溶液中添加 2,2'-聯吡啶 (1038 mg, 6.65 mmol)、CuI (1266 mg, 6.65 mmol) 及三氟甲基氫硫基銀 (1667 mg, 7.98 mmol)。將混合物在 N_2 氣球下在 90°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，以得到綠色溶液狀 1-溴-3-氟-5-(三氟甲基氫硫基)苯 (1.8 g，6.54 mmol，98.45% 產率)液體溶液。濾液直接用於反應之下一步反應。(在真空中濃縮以得到粗產物的溶液之 NMR：^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H))

實例 C.25

2-溴-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啉

【1610】 在 25°C 向 3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啉-2-胺 (1.6 g, 8.28 mmol) 及 CuBr (1.42 g, 9.94 mmol) 在 MeCN (15 mL) 中之混合物中添加入亞硝酸三級丁酯 (1.28 g, 12.4 mmol) 在 MeCN (5 mL) 中之溶液，然後將反應在 70°C 在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，將濾液在減壓下在室溫濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法 (乙酸乙酯：石油醚 0% 至 10%) 純化並在減壓下在室溫濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (800 mg，3.11 mmol，38% 產率)。MS (ESI): m/z = 256.9 $[M+H]^+$。註：產品為揮發物。

實例 C.26

6-溴-2-異丙氧基-3-(三氟甲基)吡啶

【1611】 將 2-丙醇 (0.69 mL, 9.02 mmol) 溶解在乾燥 DMF (10 mL) 中，將所獲溶液冷卻至 0°C 並分批添加在油中之 60% 氫化鈉 (0.49 g, 12.3 mmol)。在 0 至 10°C 攪拌 30 分鐘後，將 6-溴-2-氟-3-(三氟甲基)吡啶 (2.0 g, 8.2 mmol) 溶解在乾燥 DMF (10 mL) 中並冷卻至 0°C。在 0 至 10°C 逐滴添加先前所獲的異丙酸鈉在 DMF 中之溶液，並將反應混合物在 20°C 攪拌 16 小時。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 溶液 (150 mL) 淬滅並用 MTBE (150 mL) 萃取。有機萃取物用鹽水 (2 x 150 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發以獲得標題化合物 (2.2 g，7.74 mmol，80% 產率)，其不經額外純化即用於下一步驟。

【1612】 ***實例 997***

【1613】 式 (I) 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分：

	每錠劑
活性成分	200 mg

微晶型纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	20 mg
	425 mg

【1614】 ***實例998***

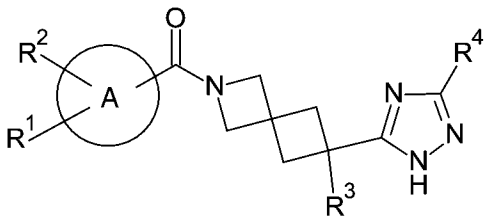
【1615】 式 (I) 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分：

	每個膠囊
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
	220.0 mg

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

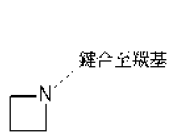
一種式 (I) 化合物

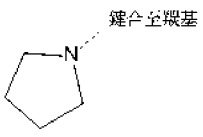


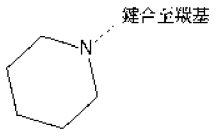
(I)

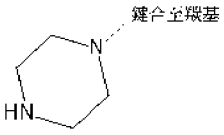
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

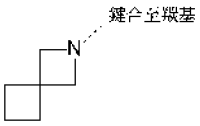
A　係選自：

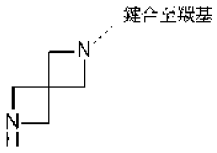


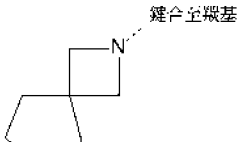
；


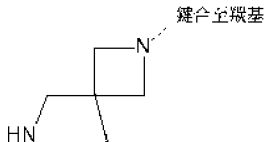
；


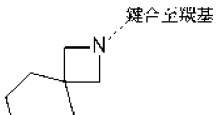
；


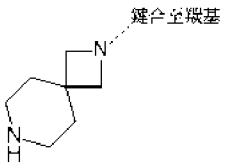
；


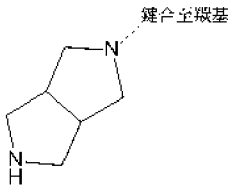
；


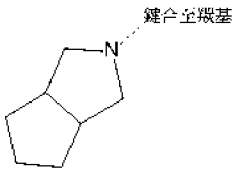
；


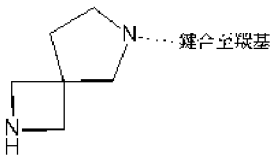
；


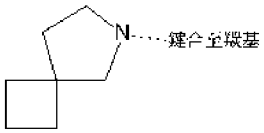
；


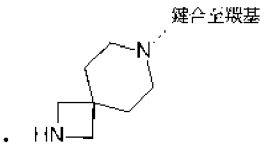
；


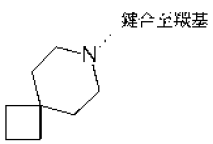
；


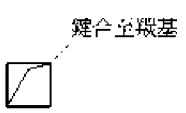
；


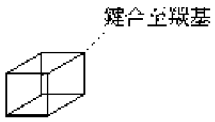
；


；


；


；


；


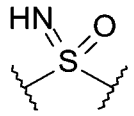
；及


；

B　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及

3 員至 14 員雜環基；

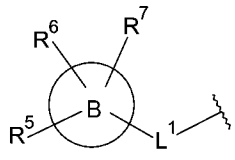
C　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–CH_2SO_2–$、$–SO_2CH_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

；

L^2　係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1$-C_6-烷基$)–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–SO_2–$、$–CH_2SO_2–$ 及 $–SO_2CH_2–$；

X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 

、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷基-$SO_2–$ 及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2　係選自氫及羥基；

R^3　係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及羥基；

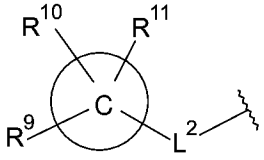
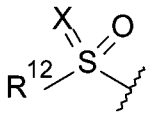
R^4　係選自氫及基團 $–C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}　係選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；R^{4b} 係選自氫及羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地選自氫及鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基或 3 員至

14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-、(C_1-C_6-烷基)$_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團  ；

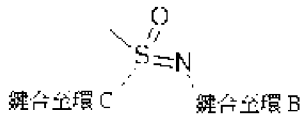
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、胺基、C_1-C_6-烷基-NH-、(C_1-C_6-烷基)$_2$N-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

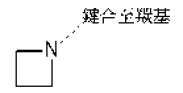
R^{11} 係選自氫及鹵素；

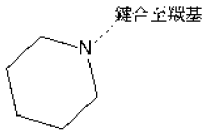
R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；且

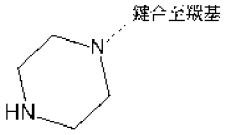
R^{13a}、R^{13b} 及 R^{13c} 係各自獨立地選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-。

【請求項2】

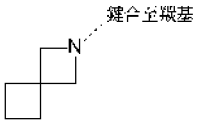
如請求項 1 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自：

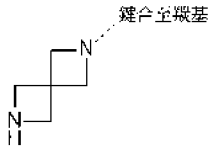


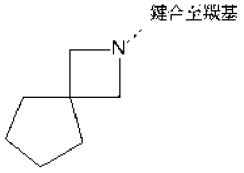
；

；

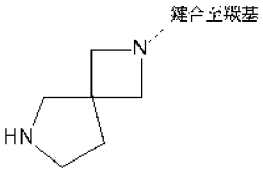
；

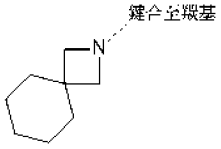


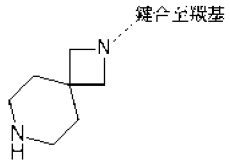
；

；

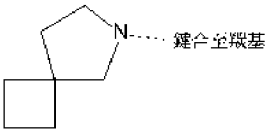
；

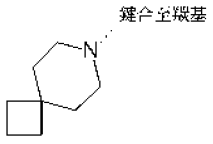


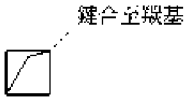
；

；

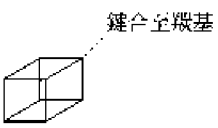
；

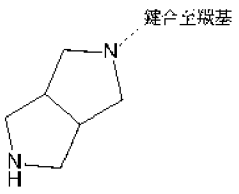


；

；

；

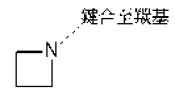


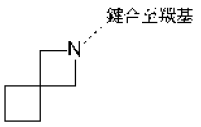
；及

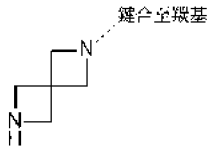
。

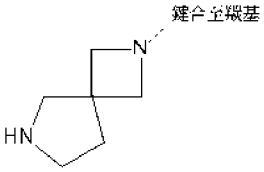
【請求項3】

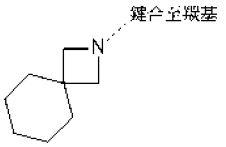
如請求項 2 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自：

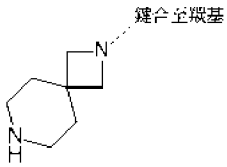


；


；


；


；


；及


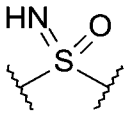
。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

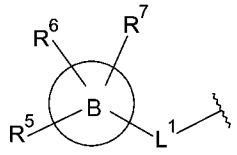
C　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1　係選自共價鍵、羰基、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–CH_2NR^{13a}–$、$–NR^{13b}CH_2–$、$–CH_2CH_2–$、$–CH_2NR^{13c}CH_2–$、$–CH_2NHCO–$、$–O–$、$–NH–$、$–SO_2NH–$、$–NHSO_2–$、$–SO_2NHCH_2–$、$–CH_2NHSO_2–$、$–SO_2–$、$–NHC(O)–$、$–C(O)NH–$ 及 

；

L^2　係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$、$–NH–$、$–N(C_1$-C_6-烷基$)–$、$–O–$、$–CH_2NH–$、$–NHCH_2–$、$–CH_2O–$、$–OCH_2–$、$–SO_2–$ 及 $–CH_2SO_2–$；

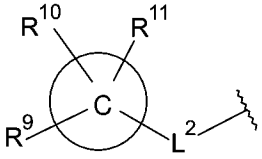
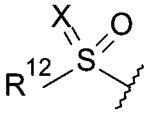
X　為 NH 或 O；

R^1　係選自基團 

、C_1-C_6-烷基-SO_2-NH–、C_1-C_6-烷

基-SO_2– 及鹵基-C_1-C_6-烷基-C(O)–；

R^2 係選自氫及羥基；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、羥基-鹵基-C_1-C_6-烷基、羧基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、側氧基、NH_2-SO_2-、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、$(C_1$-C_6-烷基$)_2$P(O)-、$(C_1$-C_6-烷基$)_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

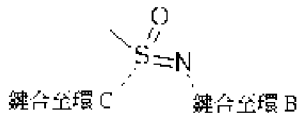
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 ；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

R^{13b} 為氫；且

R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6-烷基。

【請求項5】

如請求項 4 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

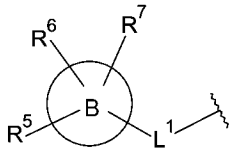
B 係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C 係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、$–CR^{8a}R^{8b}–$ 及 $–CH_2O–$；

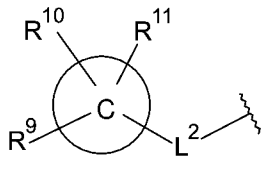
L^2 係選自共價鍵、–NH– 及 $–CH_2NH–$；

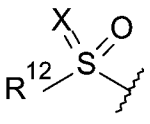
X 為 NH 或 O；

R^1 為基團 

；

R^2 為氫；

R^5 係選自鹵素、氰基、鹵基-C_1-C_6-烷基、側氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、基團 

及基團 

；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^7　係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a}　係選自氫及鹵素；

R^{8b}　係選自氫及鹵素；

R^9　係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10}　係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{11}　為氫；且

R^{12}　為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【請求項6】

如請求項 5 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

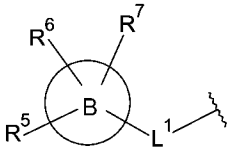
B　係選自苯基、雙環[1.1.1]戊基、吡啶基、噁唑基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑基、三唑-2-基、2H-三唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-二氫吡啶基及 1,2-二氫吡啡基；

C　係選自環丙基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及吡啡基；

L^1　係選自共價鍵、–$CR^{8a}R^{8b}$– 及 –CH_2O–；

L^2　係選自共價鍵、–NH– 及 –CH_2NH–；

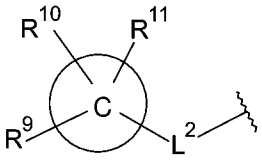
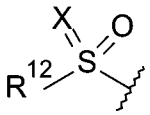
X　為 NH 或 O；

R^1　為基團 

；

R^2　為氫；

R^5　係選自氯、氟、氰基、CF_3、2,2,2-三氟乙基、CF_3O、側氧基、

甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、基團  及基團 ；

R^6 係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7 係選自氫及甲基；

R^{8a} 係選自氫及氟；

R^{8b} 係選自氫及氟；

R^9 係選自氫、甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

R^{10} 係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氫。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4 為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代。

【請求項9】

如請求項 8 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4　為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；其中

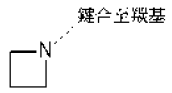
R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為氟；或

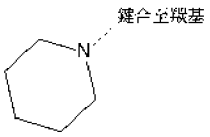
R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基或環丁基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及氟；其中該環丙基視情況經 1 至 2 個氟取代基取代。

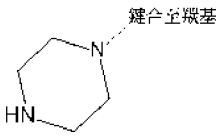
【請求項10】

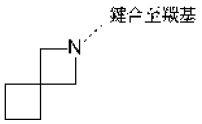
如請求項 1 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

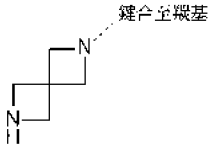
A　係選自：

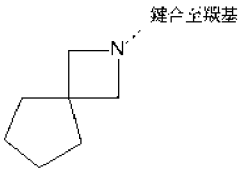


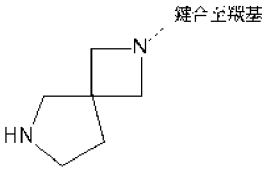
；


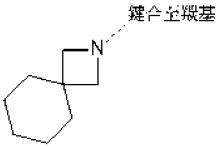
；


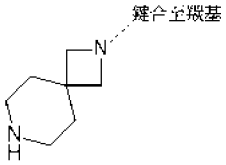
；


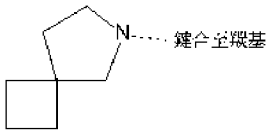
；


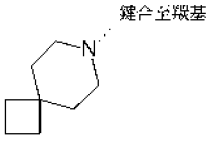
；


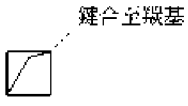
；


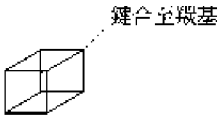
；


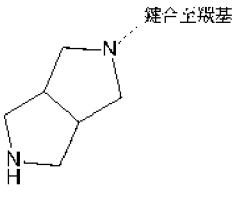
；


；


；


；


；


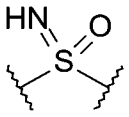
；及


；

B　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C　係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、3 員至 14 員雜環基及

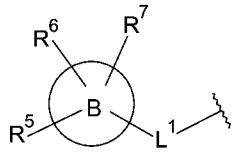
5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、羰基、$-CR^{8a}R^{8b}-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2NR^{13a}-$、$-NR^{13b}CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{13c}CH_2-$、$-CH_2NHCO-$、$-O-$、$-NH-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$、$-SO_2NHCH_2-$、$-CH_2NHSO_2-$、$-SO_2-$、$-NHC(O)-$、$-C(O)NH-$ 及 

；

L^2 係選自共價鍵、$-CR^{8a}R^{8b}-$、$-NH-$、$-N(C_1\text{-}C_6\text{-烷基})-$、$-O-$、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-SO_2-$ 及 $-CH_2SO_2-$；

X 為 NH 或 O；

R^1 係選自基團 

、$C_1\text{-}C_6$-烷基-SO_2-NH-、$C_1\text{-}C_6$-烷基-SO_2- 及鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基-C(O)-；

R^2 係選自氫及羥基；

R^3 為氫；

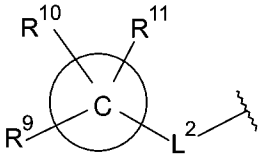
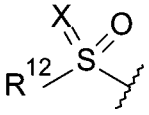
R^4 係選自氫及基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a} 為鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基；R^{4b} 為羥基；且 R^{4c} 為氫；或

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基或 3 員至 14 員雜環基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基、胺基及鹵素；其中該 $C_3\text{-}C_{10}$-環烷基及 3 員至 14 員雜環基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自氫、羥基、鹵素、氰基、$C_1\text{-}C_6$-烷基、$C_1\text{-}C_6$-烷氧基、鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羥基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羥基-鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、羧基-$C_1\text{-}C_6$-烷基、鹵基-$C_1\text{-}C_6$-烷氧基、側氧基、$NH_2\text{-}SO_2$-、$C_1\text{-}C_6$-烷基-NH-、

胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基-、$(C_1$-C_6-烷基$)_2$P(O)-、$(C_1$-C_6-烷基$)_2$P(O)-C_1-C_6-烷基-、基團  及基團 ；

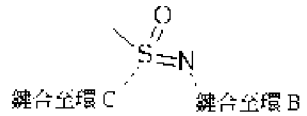
R^6 係選自氫、鹵素、氰基、側氧基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷基及 C_1-C_6-烷基-SO_2-；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基及胺甲醯基；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、鹵素、氰基、羥基、側氧基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_1-C_6-烷基-NH-、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基-NH-C(O)-、C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_{10}-環烷基、氰基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2- 及 5 員至 14 員雜芳基；其中該 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基視情況經一個選自 C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基之取代基取代；或

R^9 及 R^5 一起形成基團 

；

R^{10} 係選自氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷基及側氧基；

R^{11} 係選自氫及鹵素；

R^{12} 係選自胺基、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{13a} 係選自氫、C_1-C_6-烷基、C_3-C_{10}-環烷基、C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_6-烷基-；

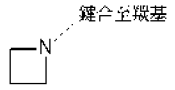
R^{13b} 為氫；且

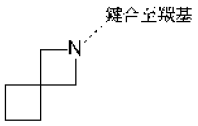
R^{13c} 係選自氫及 C_1-C_6-烷基。

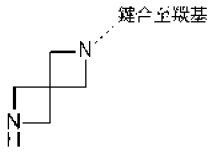
【請求項11】

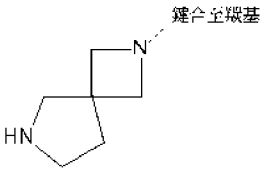
如請求項 10 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

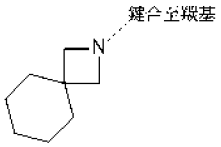
A 係選自：

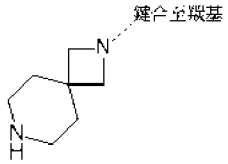


；


；


；


；


；及


；

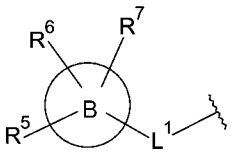
B 係選自 C_6-C_{14}-芳基、C_3-C_{10}-環烷基、5 員至 14 員雜芳基及 3 員至 14 員雜環基；

C 係選自 C_3-C_{10}-環烷基及 5 員至 14 員雜芳基；

L^1 係選自共價鍵、$-CR^{8a}R^{8b}-$ 及 $-CH_2O-$；

L^2 係選自共價鍵、$-NH-$ 及 $-CH_2NH-$；

X 為 NH 或 O；

R^1 為基團 

；

R^2 為氫；

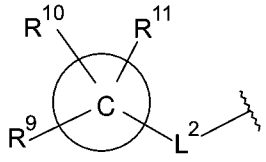
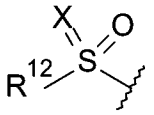
R^3 為氫；

R^4 為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為鹵素；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成 C_3-C_{10}-環烷基；且 R^{4c} 係

選自氫、羥基及鹵素；其中該 C_3-C_{10}-環烷基視情況經 1 至 2 個鹵素取代基取代；

R^5 係選自鹵素、氰基、鹵基-C_1-C_6-烷基、鹵基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基-SO_2-、鹵基-C_1-C_6-烷基-SO_2-、側氧基、基團  及基團 ；

R^6 係選自氫、鹵素、氰基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^7 係選自氫及 C_1-C_6-烷基；

R^{8a} 係選自氫及鹵素；

R^{8b} 係選自氫及鹵素；

R^9 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

R^{10} 係選自氫、C_1-C_6-烷基及鹵基-C_1-C_6-烷基；

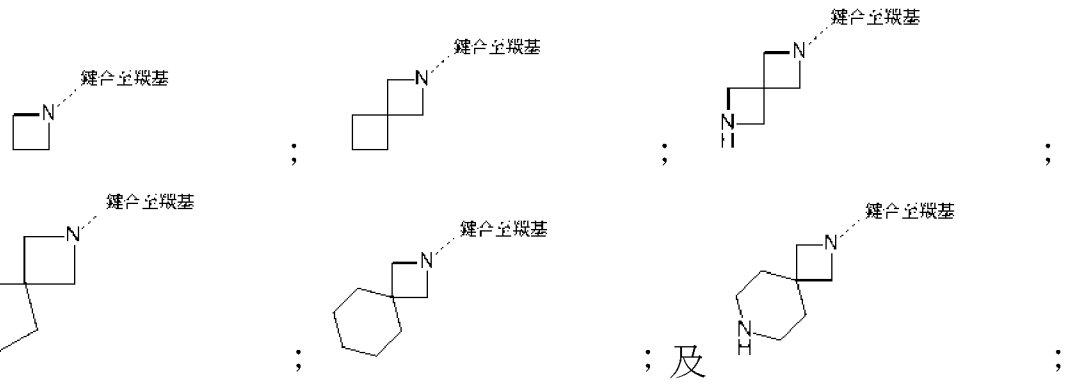
R^{11} 為氫；且

R^{12} 為鹵基-C_1-C_6-烷基。

【請求項12】

如請求項 11 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係選自：



；及 ；

B 係選自苯基、雙環[1.1.1]戊基、吡啶基、噁唑基、嘧啶基、吡

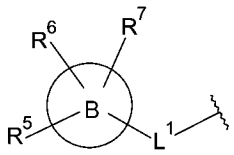
咁基、嗒咁基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑基、三唑-2-基、2H-三唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-二氫吡啶基及 1,2-二氫吡咁基；

C　係選自環丙基、吡唑基、1,3,4-噁二唑、吡咁基及 1,3,4-噻二唑基；

L^1　係選自共價鍵、$-CR^{8a}R^{8b}-$ 及 $-CH_2O-$；

L^2　係選自共價鍵、$-NH-$ 及 $-CH_2NH-$；

X　為 NH 或 O；

R^1　為基團 

；

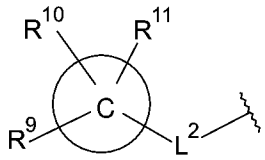
R^2　為氫；

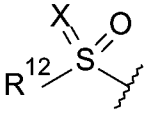
R^3　為氫；

R^4　為基團 $-C(R^{4a}R^{4b}R^{4c})$；

R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4c} 各自獨立地為氟；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與其所接附的碳原子一起形成環丙基；且 R^{4c} 係選自氫、羥基及氟；其中該環丙基視情況經 1 至 2 個氟取代基取代；

R^5　係選自氯、氟、氰基、CF_3、2,2,2-三氟乙基、CF_3O、甲基磺醯基、CF_3-SO_2-、側氧基、基團 

及基團 

；

R^6　係選自氫、氟、氰基及 CF_3；

R^7　係選自氫及甲基；

R^{8a}　係選自氫及氟；

R^{8b}　係選自氫及氟；

R^9 係選自氫、甲基、2,2-二甲基丙基、CHF_2 及 CF_3；

R^{10} 係選自氫、甲基及 CF_3；

R^{11} 為氫；且

R^{12} 為 CF_3。

【請求項13】

如請求項 1 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基 (trifluoromethylsulfonimidoyl))苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咁-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咁-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氟-5-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-

(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-氟-2-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-

氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環

丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-甲基-4-側氧-1,4λ^5-氮雜磷雜環己烷 (azaphosphinan)-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[7-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-

(三氟甲基)嗒呋-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)嗒呋-3-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻呋烷-4-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(1,1-二側氧硫雜環戊烷 (dioxothiolan)-3-基)胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(2,2,2-三氟乙基)四氫吖唉-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-

(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]氧-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(3,4-二氟苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[2-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2-甲氧基苯基)磺醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-

(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲基磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-

(甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(外消旋)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(S)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(R)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(R)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

(S)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲

酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-

[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

5-[[外消旋-(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[外消旋-(6S)-6-[4-甲基磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-

[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒咁-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咁-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰

基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯磺醯胺；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸甲酯 (methyl 2-[[2-[6-(5-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl]methyl]benzoate)；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苯甲酸；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-N-甲基-苯甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-

(三氟甲基磺醯基)苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[(3-甲基磺醯基苯基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡呯-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-

氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[環丙基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[環丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-2-氟-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰

基]四氫吖唉-3-基]-4,4-二氟-環己烷磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基胺基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-(2,2-二甲基丙基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲酮；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-(1-甲基環丙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[(4-氟苯基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

6-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-

N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

1-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1,1-二側氧-1,4-噻啉烷-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]-2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺

[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡咁-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)環丙基]嗒咁-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]

壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]磺醯基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(2-氯-4-異丙基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰

基]-4-哌啶基]-4-氟-苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

4-氯-N-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]吡咁-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-

[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3R)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[外消旋-(3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-

1-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(4R) 或 (4S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮；

(4S) 或 (4R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮；

[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(5-螺[3.3]庚-2-基吡咧-2-基)四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[4-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；4-甲基苯磺酸；

[3-(4-環丁基-3-甲基磺醯基-苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2,2-二甲基丙基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

(反式)-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-(二氟甲基)環丁基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛-7-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

反式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

順式-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)環丁基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-羥基-3-[4-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

2-環丙基-6-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(4-環丙基苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-(4-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-環丙基-2-[1-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧-苄腈；

2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸甲酯；

[3-[3-環丙基-4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺醯基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-(3-環丙基-2-氟-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基)苯氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-(4-氯-3-環丙基-苯氧基)四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]己基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[(6-氯-5-環丙基-3-吡啶基)氧]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-氟-4-甲基磺醯基-苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(4-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(3-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(2-甲基磺醯基苯基)甲氧基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(2-氯-4-甲基磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸甲酯 (methyl 2-[4-[1-[6-(5-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl]azetidin-3-yl]phenyl]benzoate)；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-

羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(2,5-二氯苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺醯胺；

[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-(5-氯-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-氟-2-甲基磺醯基-苯氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(2-氯-4-氟-苯基)磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(3-甲基-1,1-二側氧-硫雜環丁烷 (thietan)-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

N-[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]-4,4-二氟-環己烷磺醯胺；

2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]四氫吖唉-3-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[(4-氯苯基)甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-

1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

[(3aR,6aS)-2-苄基-1,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[(1,1-二側氧硫雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[1-(2-三級丁基四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖啶-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖啶-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[3-[4-(苯磺醯基)苯基]四氫吖啶-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖啶-3-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯；

[3-(4-環己基磺醯基苯基)四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[3-[6-(2-氯苯氧基)嗒吡-3-基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯磺醯胺；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(二甲基磷醯基甲基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(4-異丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-

羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]氧苯基]-2-甲基-丙酸；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]四氫吖唉-1-基]-[6-[5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]苯甲酸；

2-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-N-乙基-苯甲醯胺；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲酸；

1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]環丙烷甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚

烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

(2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-4,4-二氟-哌啶-2-甲醯胺；

(2S)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

(2R)-1-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]吡咯啶-2-甲醯胺；

[3-(6-三級丁基-3-吡啶基)四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

雙[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-亞基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(2-三級丁基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吲唑-3-基] N-哌啶基(piperidino)]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基] N-

哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-

(三氟甲基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡咯-2-基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]

甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[[1-(三氟甲基)；

環丙基]胺基]甲基]吡咯-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒咯-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[二氟-[6-(三氟甲基)嗒咯-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(5-乙氧基-3-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-

(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒吡-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-

二甲基磷醯基-2-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-5-氟-苄腈；

3-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡咔-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-2-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基-碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(8S)-8-甲基-8-側氧-8λ⁶-噻-9-氮雜三環[8.4.0.02,7]十四-1(10),2(7),3,5,8,11,13-庚烯(heptaen)-12-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

2-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[(8R)-8-甲基-8-側氧-8λ⁶-噻-9-氮雜三環[8.4.0.02,7]十四-1(10),2(7),3,5,8,11,13-庚烯(heptaen)-12-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-酮基-菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(甲基碸亞胺基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基噁唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈；

[6-[(5-三級丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-環丙基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(環丙基碸亞胺基)；

苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[3-(5-新戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲磺醯基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)；

環丙基]甲基胺基]吡咁-2-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-氟-2-[3-[1-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]苄腈；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-酮基-菸鹼甲腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-

基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[1-(2-羥基乙基)-5-(三氟甲基)吲唑-3-基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)；

苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]；

戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]；

甲基磺醯基]-1-雙環[1.1.1]；

戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖啶-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-甲基-咪唑-4-甲腈；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-三氟甲磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1-甲基吡唑-4-基)氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)四唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-乙基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

2-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四

氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-乙氧基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]碸亞胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[2-氟-4-(三氟甲基-碸亞胺基)苄基]氧四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-

[3-[3-[[1-(三氟甲基)-環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-甲基-吡唑-3-磺醯胺；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-

1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[(4-三級丁基異噁唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-

[6-[[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[5-(甲基胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]氧]-2-(三氟甲基)苄腈；

5-[[2-[6-[5-(1-羥基環丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-環丁基噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6S)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚

烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]氧-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲磺亞胺基)苄基]氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-

環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[6-[3-羥基-3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-羥基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(二氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]

甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(甲基碸亞胺基)-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6R)-2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)異噻唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]

庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-二甲基磷醯基-5-氟-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟-2-甲磺醯基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-異噁唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-

甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-羥基-環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基]氧]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-胺基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[4-[3-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-雙環-[1.1.1]戊基] N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯啶基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-

(三氟甲基)咪唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-吡啶酮；

1-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-

甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲氧基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6S)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基磺亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[4-

(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基磺亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-氟-2-(甲基磺亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[(5-氯-3-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(4-三級丁基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[(6R)-6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(環丙基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺-[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3,5-二異丙基吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-氟-4-[[2-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈；

[6-[3-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-

(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(5-氟-3-吡啶基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噁唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮；

5-氯-2-[3-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-N-乙基-苯甲醯胺；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-氟-苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-氟苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-6-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2-甲磺醯基苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(4-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)；

環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-

基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

3-氟-4-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)-苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-吡唑-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-(5-新戊基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]吡唑-4-甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(2,5-二甲基噻唑-4-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-

[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-磺醯基]-1-雙環[1.1.1]戊基]-四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-甲磺醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基]立方烷-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-新戊基三唑-4-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-

基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-三級丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲基胺基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-N-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氮雜三環[7.1.1.03,7]十一-4,6-二烯-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-(4-環丙基咪唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(2,4-二氟苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[2-[[3-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-二甲基磷醯基-2-甲基-吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[5-環丙基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[4-(1-羥基乙基)-5-甲基-噻唑-2-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基] N-哌啡基 (piperazino)]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[氟-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基碸亞胺基)苯氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

3-[[2-[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2-羥基乙基)-3-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(4-環丙基磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰

基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苄腈；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-二甲基磷醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[5-氯-1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基]吲唑-3-基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苄腈；

[7-(4-氯-2-甲磺醯基-苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]N-哌啉基]-(4-乙基苯基)甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]N-哌啉基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]N-哌啉基]-[4-(甲基胺基)苯基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]

N-哌啉基]-(4-甲基-2-噻吩基)甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[4-[3-環丙基-5-(二氟甲基)吡唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基] N-哌啉基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基] N-哌啉基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基] N-哌啉基]甲酮；

[4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基] N-哌啉基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(二氟甲基)-3-甲基-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-二甲基磷醯基-5-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-3-甲氧基-苯甲醯胺；

[6-[(3-三級丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-甲磺醯基-苄基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基] N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[[(4-氯-2-甲氧基-苄基)-甲基-胺基]甲基]四氫吖唉-1-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲基噻唑-2-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基噻唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1,5-二甲基吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼醯胺；

[6-[(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧甲基] N-哌啶基]甲酮；

4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]氧 N-哌啶基 (oxypiperidino)]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氧 N-哌啶基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苄基]-氧 N-哌啶基]甲酮；

5-氯-2-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]甲氧基]菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(2-甲基磺醯基苯基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

4-[4-[1-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]苯基]-1H-三唑-5-甲腈；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (benzoic acid methyl ester)；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (benzoic acid methyl ester)；

4-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-N-哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基] N-哌啶基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[2-甲磺醯基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-N-哌啶基]甲酮；

[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[4-[[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苯氧基]-甲基] N-哌啶基]甲酮；

[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苄基)氧 N-哌啶基]-[6-(5-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-二甲基磷醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[3-[3-[(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-

[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[2-(4-氯-2-氟-苯基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基]-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(3-環丙基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(3-二甲基磷醯基苯基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(5-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[6-(2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)-3-吡啶基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-甲磺醯基苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

1-[[3-[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]四氫吖唉-3-基]-1-雙環[1.1.1]戊基]甲基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-[3-(1-胺基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基碸亞胺基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-

三氟甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(二氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

3-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-甲基-5-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咔-2-酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]咪唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-異丙氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1S)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(1R)-1-[4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(1-三氟甲磺醯基環丙基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-

(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[3-[3-[二氟-[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]-[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-雙環[1.1.1]戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[4-(甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)四氫吖唉-1-基]嘧啶-5-基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[4-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]N-哌啉基]-(3-氟苯基)甲酮；

4-[[1-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4-哌啶基]氧甲基]-2-甲氧基-苯甲醯胺；

[3-[4-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)苯基]四氫吖唉-1-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)環丙基]胺基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[4-甲磺醯基-3-(三氟甲基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-

(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吲唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；以及

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮。

【請求項14】

如請求項 13 之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-環丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)三唑-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[6-(三氟甲基)嗒啉-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-[3-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-(2-氟-4-三氟甲磺醯基-苄基)氧四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-3-(三氟甲基)2-氰吡啶；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-1-基]苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-[[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[7-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[4-(三氟甲基碸亞胺基)苯基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

4-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷

-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

5-[[2-[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苄腈；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-三氟甲磺醯基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-氟-5-三氟甲磺醯基-苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-胺基]-1-雙環[1.1.1]-戊基]四氫吖唉-1-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-[1-(三氟甲基)環丙基]-吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)三唑-4-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-3-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-(三氟甲基碸亞胺基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(1-氟環丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(5-三氟甲磺醯基-2-吡啶基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈；

5-[[2-[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)異菸鹼甲腈；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[氟-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(5-環丙基-3-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[(3-環丙基-5-甲基-吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[2-氟-4-(三氟甲基碸亞胺基)苄基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-(4-三氟甲磺醯基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(5-環丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[二氟-[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[(4-三氟甲磺醯基吡唑-1-基)甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲酮；

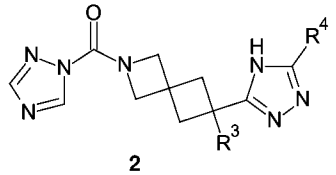
1-[[2-[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)吡啉-2-酮；以及

[6-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲

酮。

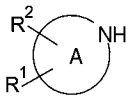
【請求項15】

一種製造如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽之方法，其包含使式 2 化合物，



2

其中 R^3 及 R^4 係如請求項 1 至 14 中任一項中所定義，與式 1 化合物，



1

其中 R^1 及 R^2 係如請求項 1 至 14 中任一項中所定義；在鹼諸如 DIPEA 存在下，藉由在溶劑諸如 DMF 或 CH_3CN 中加熱而反應，以形成該式 (I) 化合物。

【請求項16】

如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係根據如請求項 15 之方法製造。

【請求項17】

如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【請求項18】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及治療惰性載劑。

【請求項19】

一種治療或預防哺乳動物之神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症、精神障礙及/或發炎性腸病之方法，該方法包含將治療有效量之如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項 18 之醫藥組成物投予該哺乳動物。

【請求項20】

如請求項 19 之方法，其中該神經發炎、神經退化性疾病、疼痛、癌症及精神障礙係選自多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病、肌肉萎縮性側索硬化症、外傷性腦損傷、神經毒性、中風、癲癇、焦慮、偏頭痛、抑鬱、肝細胞癌、結腸癌症形成 (colon carcinogenesis)、卵巢癌、神經病性疼痛 (neuropathic pain)、化學療法誘發的神經病變、急性疼痛、慢性疼痛、與疼痛相關的痙攣、腹痛、與腸躁症候群相關的腹痛及/或內臟疼痛。

【請求項21】

如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項 18 之醫藥組成物，其用於如請求項 19 或 20 之方法中。

【請求項22】

一種如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項 18 之醫藥組成物在如請求項 20 或 21 之方法中之用途。

【請求項23】

一種如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於如請求項 20 或 21 之方法中的藥物之用途。

【請求項24】

如前文所述之本發明。