(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119301113 A
(43)申请公布日 2025.01.10

(21)申请号 202380044397.1

(22)申请日 2023.06.22

(30)优先权数据
22181024.5 2022.06.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/066906 2023.06.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/247670 EN 2023.12.28

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士

(72)发明人 马丘德·阿穆萨 约尔格·本兹
杰森·雅克·德尼森
考莉·弗里斯顿
鲁道夫·柳恩·扎卡利亚·甘佐尼
莫德·吉鲁
乌韦·迈克尔·格莱瑟
佰努瓦·霍恩斯普格
伊莎贝尔·考夫曼
卡斯滕·卡罗尔 贝恩德·库恩
马丁·库拉特利
赖纳·赫根·马丁
芬恩·苏珊娜·奥哈拉
贝恩德·皮尔曼 马丁·里特尔
迪迪埃·罗姆巴赫
菲利普·克劳迪奥·施密德
汗南·塞伊尔
马蒂亚斯·比特·威特韦尔

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 柳春琦 李新红

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
C07D 491/08(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

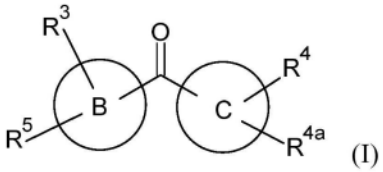
权利要求书54页 说明书347页

(54)发明名称

作为MAGL抑制剂的新的杂环羰基环状化合物

(57)摘要

本发明提供了式(I)CB(I)化合物或其药用盐,其中R^3至R^5、R^{4a}、B和C如本文所述;包括所述化合物的组合物;制造所述化合物的方法;以及使用所述化合物的方法。

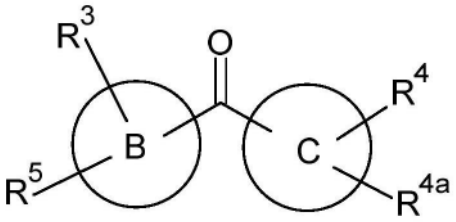


(I)

***

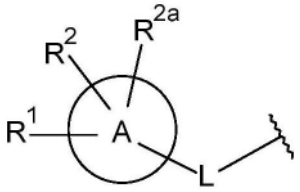
CN 119301113 A

1.一种式(I)化合物

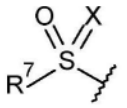


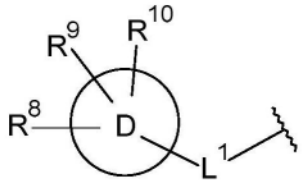
(I)

或其药用盐,其中:

R^5选自基团

、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-;

R^1选自氢、卤素、SF_5、基团

、氨基磺酰基、(C_{1-6}-烷基)$_2$PO-C_{1-6}-烷基-、基团

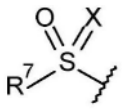
、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;C_{3-10}-环烷基;并且

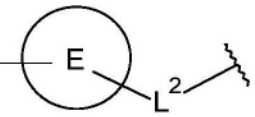
R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

R^1和R^2与它们所连接的一个或多个原子一起形成任选地被一个或多个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

R^{2a}选自氢和卤素;

R^3选自氢和C_{1-6}-烷基;

R^4选自氢、羟基、氨基、基团

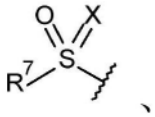
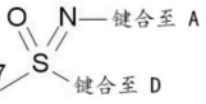
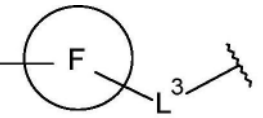
、基团

、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、(C_{1-6}-烷基)$_2$NC(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-;

R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基;

R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团基、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-；

R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

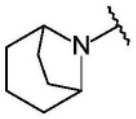
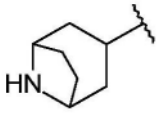
R^{10}选自氢和卤素；

R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基；

R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基；

R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基；

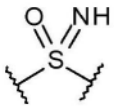
B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、螺[3.3]庚烷基、基团和基团；

C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基；

D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基；

E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基；

F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

L选自共价键、羰基、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-$N(CH_3)CH_2$-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$CH_2NHC(O)$-和；

L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-；

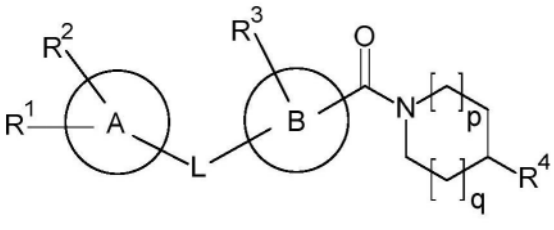
L^2选自共价键和-SO_2-；

L^3选自共价键、羰基和-CH_2-；

X选自O和NH；

条件是当B为2-氮杂螺[3.3]庚烷基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基时，L不是共价键。

2.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为式(I-I)化合物,

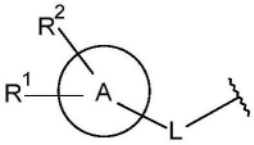


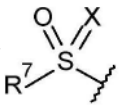
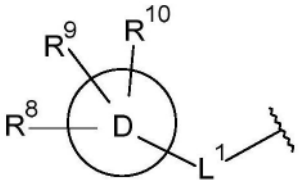
(I-I)

其中R^1至R^4、A、B和L如权利要求1中所定义;并且

p和q各自独立地选自0和1。

3.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基;

R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、(C_{1-6}-烷基)$_2$PO-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;并且

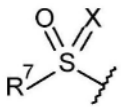
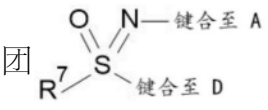
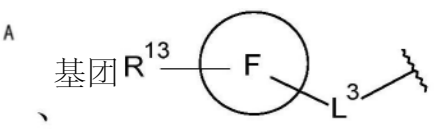
R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

R^1和R^2与它们所连接的一个或多个原子一起形成任选地被1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

R^{2a}选自氢和卤素;

R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、(C_{1-6}-烷基)$_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-;

R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^{10}选自氢和卤素；

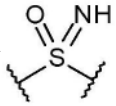
R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基；

R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至6元杂芳基；

D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基；

F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-NHCH$_2$-、-CH$_2$NR^{11}-、-OCH$_2$-、-CH$_2$O-、-CH$_2$OCH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-、-CF$_2$CH$_2$-、-CH$_2$CF$_2$-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO$_2$-、-SO$_2$NH-、-SO$_2$NHCH$_2$-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)-和

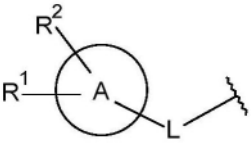
；

L^{1}选自共价键、羰基、-CH$_2$-、-CH$_2$O-、-NHCH$_2$-、CH$_2$NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH$_2$-、-SO$_2$-和-O-；

L^{3}选自共价键、羰基和-CH$_2$-；并且

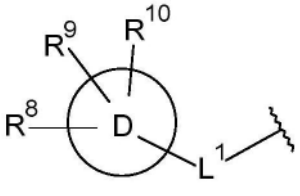
X选自O和NH。

4.根据权利要求3所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

R^{5}为基团

；

R^{1}选自卤素、C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷基和基团



；

R^{2}选自氢、卤素和卤代-C_{1-6}-烷基；

R^{2a}为氢；

R^{8}和R^{9}各自独立地选自卤素和卤代-C_{1-6}-烷基；

R^{10}为氢；

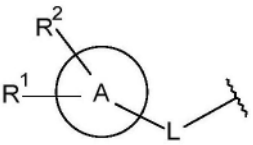
A选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基；

D选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基；

L选自共价键、-O-和-CH$_2$O-；并且

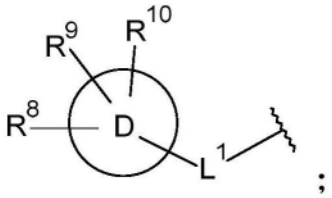
L^{1}为共价键。

5.根据权利要求4所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

R^{5}为基团

；

R^{1}选自氟、氯、叔丁基、CHF_2、CF_3和基团



;

R^2选自氢、氟、氯和CF_3;

R^{2a}为氢;

R^8和R^9各自独立地选自氟、氯和CF_3;

R^{10}为氢;

A选自苯基和环丙基;

D选自苯基和环丙基;

L选自共价键、-O-和-CH_2O-;并且

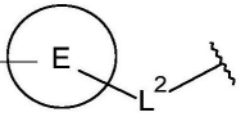
L^1为共价键。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;并且

R^3为氢。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^4选自基团

和氨基甲酰基;

R^{4a}为氢;

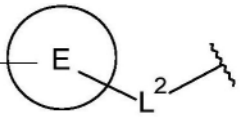
R^{12}选自氢和氧代;

C为吡咯烷基;

E选自5元杂芳基和5元杂环基;并且

L^2为共价键。

8.根据权利要求7所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^4选自基团

和氨基甲酰基;

R^{4a}为氢;

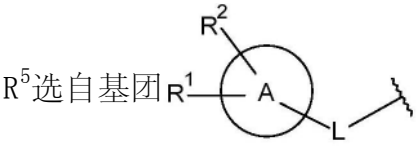
R^{12}选自氢和氧代;

C为吡咯烷基;

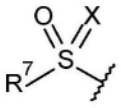
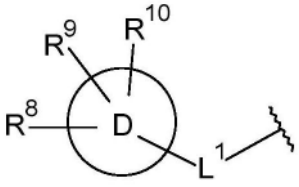
E选自咪唑基、吡唑基、三唑基和噁唑烷基;并且

L^2为共价键。

9.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^5选自基团

、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基;

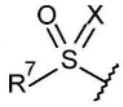
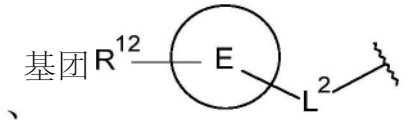
R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、$(C_{1-6}$-烷基$)_2PO$-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;并且

R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

R^1和R^2与它们所连接的一个或多个原子一起形成任选地被1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

R^{2a}选自氢和卤素;

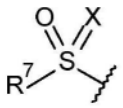
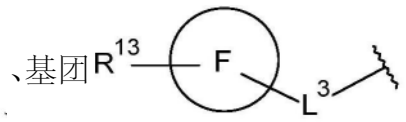
R^3选自氢和C_{1-6}-烷基;

R^4选自氢、羟基、氨基、基团、基团、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2NC$(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-;

R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基;

R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-;

R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^{10}选自氢和卤素;

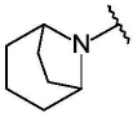
R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基;

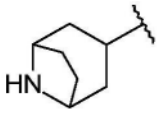
R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基;

R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至6元杂芳基;

B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢

环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、螺[3.3]庚烷基、基团和基团



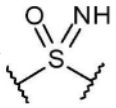
;

C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基;

D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基;

E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基;

F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基;

L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$CH_2NHC(O)$-和;

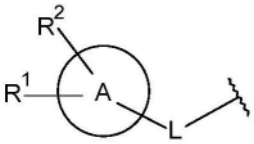
L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-;

L^2选自共价键和-SO_2-;

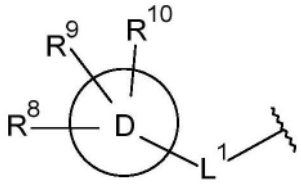
L^3选自共价键、羰基和-CH_2-;并且

X选自O和NH。

10.根据权利要求9所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^5为基团;

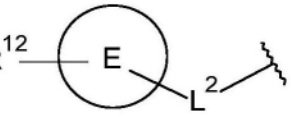
R^1选自卤素、C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷基和基团

;

R^2选自氢、卤素和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^{2a}为氢;

R^3为氢;

R^4选自基团和氨基甲酰基;

R^{4a}为氢;

R^8和R^9各自独立地选自卤素和卤代-C_{1-6}-烷基;

R^{10}为氢;

R^{12}选自氢和氧代;

A选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基;

B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;

C为吡咯烷基;

D选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基;

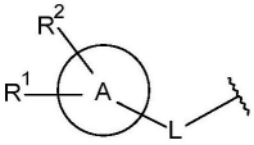
E选自5元杂芳基和5元杂环基;

L选自共价键、-O-和-CH_2O-;

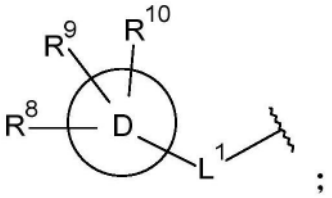
L^1为共价键;并且

L^2为共价键。

11.根据权利要求10所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

R^5为基团;

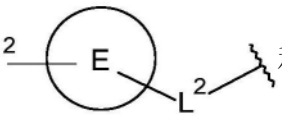
R^1选自氟、氯、叔丁基、CHF_2、CF_3和基团

;

R^2选自氢、氟、氯和CF_3;

R^{2a}为氢;

R^3为氢;

R^4选自基团和氨基甲酰基;

R^{4a}为氢;

R^8和R^9各自独立地选自氟、氯和CF_3;

R^{10}为氢;

R^{12}选自氢和氧代;

A选自苯基和环丙基;

B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;

C为吡咯烷基;

D选自苯基和环丙基;

E选自咪唑基、吡唑基、三唑基和噁唑烷基;

L选自共价键、-O-和-CH_2O-;

L^1为共价键;并且

L^2为共价键。

12.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其选自:

[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

(+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[4-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[4-[(4-氯-2-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)-1-哌啶基]甲酮;

[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(2-甲基吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(2,4-二氯苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡啶-2-酮;

6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-

吡嗪-2-酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;

5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基)甲酮;

[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三

唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮钠;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(-)-或(+)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(+)-或(-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(-)-或(+)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(-)-或(+)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-吡咯-1-基吡咯烷-1-基)甲酮;

反式-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

(+)-或(-)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-

基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(+)-或(-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[2-(3-氯苯基)乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌嗪-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡

咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[2-[[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基]螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(2,4-二氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(2-氯-4-丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-(5-叔丁基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸;

1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸;

2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]磺酰基乙腈;

[3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4-环己基磺酰基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[5-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-2-吡啶基]环丁腈;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[N-(环丙基甲基)苯胺基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(N-苯基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(6-叔丁基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(5-甲氧基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(5-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(5-环丙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(4-异丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(3-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[2-(2-甲氧基苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-(2,2-二甲基丙基磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-

基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[2-[(2-氯-4-氟-苯基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

1-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[(5-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(6-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;(3R)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯

烷-3-甲酰胺；

[3-[4-(3-氯哒嗪-4-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮；

1-[4-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈；

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

N-[2-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺；

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮；

(3S)-1-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮；

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[2-(2,4-二氟苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

2-环丙基-6-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡

咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[4-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

[3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[4-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯胺基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-[3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

N-甲基-2-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

N-[[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[3-[4-(3-二甲基磷酰基苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

N-[(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯;

(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[3-[5-(2,4-二氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(2-氯苯氧基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-甲基-2-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-甲基-2-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]

丙酸甲酯;

[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(二甲基磷酰基甲基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3-吡咯烷-1-基磺酰基吡咯烷-1-基)-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

吗啉代-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(4-氯-2-氟-苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-吗啉代-甲酮;

[3-[[外消旋-(1S,5R)-6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己烷基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-(2,4-二氯苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(5-氯-3-甲基磺酰基-2-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

N-[2-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-甲基磺酰基-苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-(2,2-二甲基丙基磺酰基氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[2-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-

3-甲酰胺;

[3-[6-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺;

[3-[5-(4-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺;

1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

4-氟-N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]苯磺酰胺;

N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

(3S)-1-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

4-氯-N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺酰胺;

(3S)-1-[7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

(5S)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

(5R)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺;

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]哌啶-4-磺酰胺;

N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

(3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

(3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[3-(三氟甲基)环丁基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸甲酯;

1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

[3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡

咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

4,4-二氟-1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸;

(3S)-1-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-

3-甲酰胺;

1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

N-乙基-2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺;

[3-[环丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

1-[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-(5-螺[3.3]庚烷-2-基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[4-甲基-2-(吡咯烷-1-羰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-

3-甲酰胺;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(甲基亚氨磺酰基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

(3S)-1-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(3S)-1-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

2-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯;

N-[1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

(3S)-1-[3-[6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

N-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

N-[1-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

(3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-(4-氟苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(5-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-(3-环丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-

3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

外消旋-(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮;

[3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-

5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(4S)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;

(4R)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;

[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(3-叔丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[3-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁

烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

外消旋-(1S,4R,5R)-2-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2-氮杂双环[2.1.1]己烷-5-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[(5-甲基磺酰基-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[3-[4-(3,5-二异丙基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[6-[(3-氟-5-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[7-[甲基-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-(4-甲基磺酰基苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[7-(5-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

2-甲氧基-4-[[2-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲腈;

[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4-环丙基-2-氟-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(4-氯-3-环丙基-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-

3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

3-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苯甲腈;

4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[(4-环丙基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[3-(5-环丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;

[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[4-(5-氯噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯磺酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]磺酰基苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-

基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[4-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[(3-氯-5-甲基磺酰基-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;

[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]-1-哌啶基]甲酮;

[4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-(3-异丁基-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

N'-[2-[3-[1-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰基]环丙烷甲酰肼;

[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(3S)-1-[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲腈;

(3S)-1-[2-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲酰胺;

(3S)-1-[3-[3-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[2-[(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[3-(4-甲基磺酰基苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-(甲基亚氨磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]

亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[3-[4-[2-(甲基亚氨磺酰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[(8R)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[(8S)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[3-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]甲酮;

[4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

5-氟-2-[3-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲腈;

[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]甲酮;

(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

5-[[2-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

(3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

外消旋-(3S)-1-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消

旋-(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;和

[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮。

13.根据权利要求12所述的式(I)化合物或其药用盐,其选自:

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(-)-或(+)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

(+)-或(-)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

(+)-或(-)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

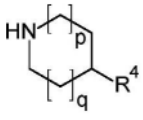
(-)-或(+)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;和

4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮。

14.一种制造根据权利要求1至13中任一项所述的式(IA)或(IB)化合物的方法,所述方

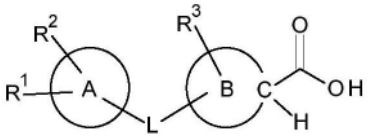
法包括:

(a)使式2的胺,其中p、q和R^4如权利要求1至13中任一项中所定义,



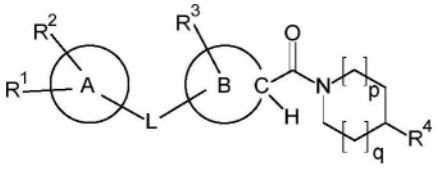
2

与羧酸3a,其中L、A、B和R^1至R^3如权利要求1至13中任一项中所定义,



3a

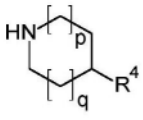
在选自CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、T_3P和向山试剂的偶联试剂的存在下,以及任选地在选自TEA、DIPEA(Huenig氏碱)和DMAP的碱的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如权利要求1至13中任一项中所定义



或者

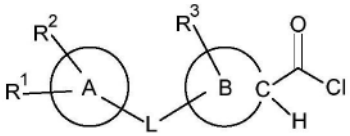
(IB);

(b)使式2的胺,其中p、q和R^4如权利要求1至13中任一项中所定义,



2

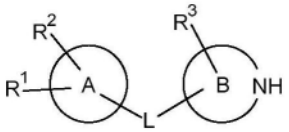
与羧酸酰氯3b,其中L、A、B和R^1至R^3如权利要求1至13中任一项中所定义,



3b

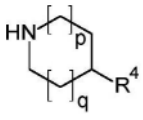
在选自TEA、Huenig氏碱、吡啶、DMAP和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的碱的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如权利要求1至13中任一项中所定义;或者

(c)使式1的第一胺,其中A、B、L和R^1至R^3如权利要求1至13中任一项中所定义,



1

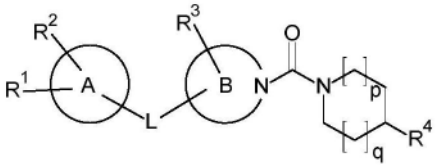
与第二胺2,其中X、Y和Z如权利要求1至13中任一项中所定义,



2

在碳酸氢钠以及选自碳酸双(三氯甲基)酯、光气、氯甲酸三氯甲酯、碳酸(4-硝基苯基)酯和1,1'-羰基二咪唑的脲形成剂的存在下反应,

以形成所述式(IA)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如权利要求1至13中任一项中所定义



(IA)。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其根据权利要求14所述的方法制造。

16.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其作为治疗活性物质使用。

17.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,以及治疗惰性载体。

18.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

19.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化学疗法诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

20.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

21.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化学疗法诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

22.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

23.根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化学疗法诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

24.一种方法,

其中所述方法用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍或炎症性肠病,

所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物。

25.一种方法，

其中所述方法用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化学疗法诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛或内脏痛，

所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至13和15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求17所述的药物组合物。

26.如前所述的本发明。

作为MAGL抑制剂的新的杂环羰基环状化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗或预防哺乳动物的有机化合物,并且特别地涉及用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、炎症性肠病、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)抑制剂。

背景技术

[0002] 内源性大麻素(EC)是通过与大麻素受体(CBR)、CB1和CB2相互作用而发挥其生物作用的脂质信号。它们调控多种生理过程,包括神经炎症、神经退行性疾病和组织再生(Iannotti,F.A.等人,Progress in lipid research 2016,62,107-28.)。在大脑中,主要的内源性大麻素2-花生四烯酰甘油(2-AG)由双酰基甘油脂肪酶(DAGL)产生,并由单酰基甘油脂肪酶(MAGL)水解。MAGL可水解85%的2-AG;剩余15%被ABHD6和ABDH12水解(Nomura,D.K.等人,Science 2011,334,809)。MAGL在整个大脑和大多数脑细胞类型(包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小神经胶质细胞)中表达(Chanda,P.K.等人,Molecular pharmacology2010,78,996;Viader,A.等人,Cell reports 2015,12,798.)。2-AG水解形成花生四烯酸(AA),即前列腺素(PG)和白三烯(LT)的前体。炎症组织中的AA氧化代谢增加。炎症过程涉及花生四烯酸氧化的两个主要酶反应途径,即产生PG的环氧化酶和产生LT的5-脂氧合酶。在炎症过程中形成的各种环氧化酶产物中,PGE2是最重要的产物之一。已在炎症部位(例如在神经退行性疾病患者的脑脊液中)检测到这些产物,并且认为其助长了炎症反应和疾病进展。缺乏MAGL(Mgll-/-)的小鼠的神经系统中的2-AG水解酶活性显著降低,而2-AG水平升高,而其他含花生四烯酸的磷酸脂和中性脂类(包括花生四烯酸乙醇胺(anandamide,AEA)以及其他游离脂肪酸)保持不变。相反,衍生自AA和AA衍生的前列腺素和其他类花生酸(包括前列腺素E2(PGE2)、D2(PGD2)、F2(PGF2)和血栓素B2(TXB2))的水平则大大降低。磷脂酶A_2(PLA_2)已被视为AA的主要来源,但cPLA$_2$缺陷型小鼠的大脑中AA水平不变,从而增强了大脑中的MAGL对AA产生和脑炎症过程的调控的关键作用。

[0003] 神经炎症是脑部疾病的常见病理变化特征,这些疾病包括但不限于神经退行性疾病(例如,多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫和精神障碍诸如焦虑和偏头痛)。在大脑中,类花生酸和前列腺素的产生控制神经炎症过程。促炎剂脂多糖(LPS)导致脑部类花生酸产生稳定的时间依赖性增高,该现象在Mgll-/-小鼠中明显减弱。LPS治疗还引起促炎性细胞因子(包括白介素-1-a(IL-1-a)、IL-1b、IL-6)和肿瘤坏死因子-a(TNF-a)(在Mgll-/-小鼠中被抑制)普遍升高。

[0004] 神经炎症的特征在于中枢神经系统的先天免疫细胞、小胶质细胞以及星形胶质细胞的活化。据报道,抗炎药在临床前模型中可抑制神经胶质细胞的活化以及疾病(包括阿尔茨海默病和多发性硬化症)的进展(Lleo A.,Cell Mol Life Sci.2007,64,1403.)。重要的是,MAGL活性的遗传和/或药理破坏也阻断LPS诱导的大脑中小胶质细胞的活化(Nomura,

D.K.等人,Science 2011,334,809.)。

[0005] 此外,在多种神经退行性疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症)的动物模型中,证明MAGL活性的遗传和/或药理破坏具有保护作用。例如,不可逆的MAGL抑制剂已广泛应用于神经炎症和神经退行性疾病的临床前模型中(Long,J.Z.等人,Nature chemical biology2009,5,37.)。全身注射此类抑制剂可重现大脑中的Mgll-/-小鼠表型,包括2-AG水平升高、AA水平下降及相关的类花生酸生成,并且防止LPS诱导神经炎症后发生细胞因子生成和小胶质细胞活化(Nomura,D.K.等人,Science 2011,334,809.),完全确认MAGL是一种药物靶点。

[0006] 随着MAGL活性发生遗传和/或药理破坏,大脑中MAGL天然底物2-AG的内源性水平升高。据报道,2-AG对疼痛表现出有益的作用,例如对小鼠具有镇痛作用(Ignatowska-Jankowska B.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.2015,353,424),并且对精神障碍(例如慢性应激模型中的抑郁症)也具有有益的作用(Zhong P.等人,Neuropsychopharmacology 2014,39,1763.)。

[0007] 此外,少突胶质细胞(OL)、中枢神经系统的髓鞘细胞及其前体(OPC)在其膜上表达大麻素受体2(CB2)。2-AG是CB1和CB2受体的内源性配体。据报道,大麻素和MAGL的药理抑制作用均减弱了OL和OPC的兴奋性中毒发作弱点,因此可能具有神经保护作用(Bernal-Chico,A.等人,Glia 2015,63,163.)。此外,MAGL的药理抑制提高了小鼠脑部髓鞘OL的数量,表明MAGL抑制作用可促进体内髓鞘OL中OPC的分化(Alpar,A.等人,Nature communications 2014,5,4421.)。在进行性多发性硬化症的小鼠模型中,MAGL的抑制作用还可促进髓鞘再生和机能恢复(Feliu A.等人,Journal of Neuroscience 2017,37(35),8385.)。

[0008] 此外,近年来,代谢尤其是脂质代谢在癌症研究中受到高度重视。研究人员认为,从头合成脂肪酸在肿瘤发展中具有重要作用。许多研究表明,内源性大麻素具有抗肿瘤作用,包括抗增殖、诱导细胞凋亡和抗转移作用。MAGL作为脂质代谢和内源性大麻素系统中重要的分解酶,并且作为基因表达特征的组成部分,影响肿瘤(包括胶质母细胞瘤)发生的不同方面(Qin,H.等人,Cell Biochem.Biophys.2014,70,33;Nomura,D.K.等人,Cell 2009,140,49;Nomura,D.K.等人,Chem.Biol.2011,18,846;Jinlong,Y.等人,Nat.Commun.2020,11,2978)。

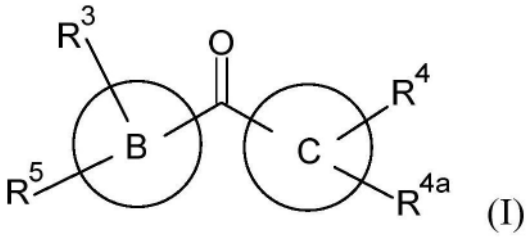
[0009] 内源性大麻素系统还参与许多胃肠道生理和生理病理作用(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4,e6893)。所有这些影响主要经由大麻素受体(CBR)、CB1和CB2驱动。CB1受体存在于动物和健康人体的整个GI道中,尤其是在肠神经系统(ENS)和上皮衬里以及结肠壁中血管的平滑肌细胞中(Wright K.等人,Gastroenterology 2005,129,437;Duncan,M.等人,Aliment.Pharmacol.Ther.2005,22,667)。CB1的活化产生止吐、抗蠕动和抗炎效应,并有助于调节疼痛(Perisetti,A.等人,Ann.Gastroenterol.2020,33,134)。CB2受体在GI道固有层中的免疫细胞(诸如浆细胞和巨噬细胞)中表达(Wright K.等人,Gastroenterology 2005,129,437),并且主要作用于与炎症性肠病(IBD)相关的人结肠组织上皮。CB2的活化通过减少促炎细胞因子发挥抗炎作用。UC患者结肠组织中的MAGL表达增加(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4,e6893),并且IBD患者血浆中的2-AG水平增加(Grill,M.等人,Sci.Rep.2019,9,2358)。几项动物研究证实了MAGL抑制剂对IBD的对症治

疗的潜力。MAGL抑制经由CB1/CB2 MoA来预防TNBS诱导的小鼠结肠炎并且减少局部循环炎症标志物(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4,e6893)。此外,MAGL抑制经由CB1驱动的MoA来改善肠壁完整性和肠道通透性(Wang,J.等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.2020,525,962)。

[0010] 总之,抑制MAGL的作用和/或活化是用于治疗或预防神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、炎症性肠病、腹痛以及与肠易激综合征相关的腹痛的有希望的新型治疗策略。此外,抑制MAGL的作用和/或活化是提供神经保护和髓鞘再生的有前景的全新治疗策略。因此,对新型MAGL抑制剂存在未得到满足的迫切的医疗需求。

发明内容

[0011] 在第一方面,本发明提供式(I)化合物

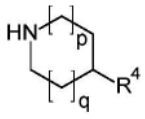
[0012] 

(I)

[0013] 或其药用盐,其中R^3至R^5、R^{4a}、B和C如本文所述。

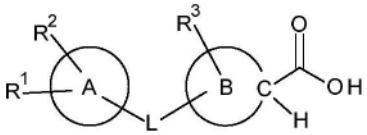
[0014] 在一个方面,本发明提供了一种制造本文所述的式(IA)或(IB)化合物的方法,该方法包括:

[0015] (a)使式2的胺,其中p、q和R^4如本文所述,

[0016] 

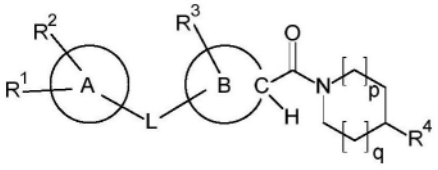
2

[0017] 与羧酸3a,其中L、A、B和R^1至R^3如本文所述

[0018] 

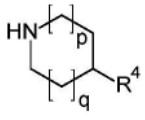
3a

[0019] 在偶联试剂诸如CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、T_3P或向山试剂的存在下,以及任选地在碱诸如TEA、DIPEA(Huenig氏碱)或DMAP的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文所定义

[0020] 

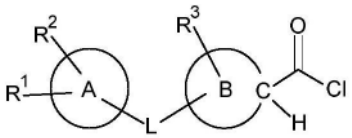
(IB); 或者

[0021] (b)使式2的胺,其中p、q和R^4如本文所述,

[0022] 

2

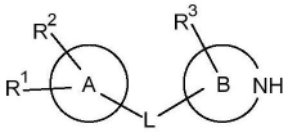
[0023] 与羧酸酰氯3b,其中L、A、B和R^1至R^3如本文所述

[0024] 

3b

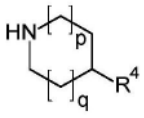
[0025] 在碱诸如TEA、Huenig氏碱、吡啶、DMAP或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文所定义;或者

[0026] (c)使式1的第一胺,其中A、B、L和R^1至R^3如本文所述,

[0027] 

1

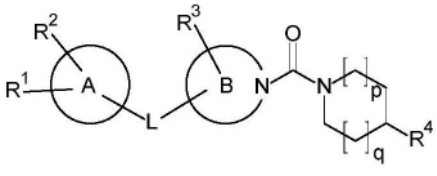
[0028] 与第二胺2,其中X、Y和Z如本文所述,

[0029] 

2

[0030] 在碱诸如碳酸氢钠以及脲形成剂诸如碳酸双(三氯甲基)酯、光气、氯甲酸三氯甲酯、碳酸(4-硝基苯基)酯或1,1'-羰基二咪唑存在下反应,以形成所述式(IA)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文

[0031] 所定义

[0032] 

(IA)。

[0033] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其根据本文所述的方法制造。

[0034] 在另一方面,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物,该化合物用作治疗活性物质。

[0035] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物和治疗惰性载体。

[0036] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或本文所述的药物组合物用于抑制哺乳动物的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)的用途。

[0037] 在另一方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐、或本文所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

[0038] 在另一方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐、或本文所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化学疗法诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的

痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

具体实施方式

[0039] 定义

[0040] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施例或实例,除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0041] 术语“烷基”是指含有1至12个碳原子的单价或多价(例如,单价或二价)直链或支链饱和烃基。在一些优选实施例中,烷基基团含有1至6个碳原子(“C_{1-6}-烷基”),例如1、2、3、4、5或6个碳原子。在其他实施例中,烷基基团含有1个至3个碳原子,例如1个、2个或3个碳原子。烷基的一些非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和2,2-二甲基丙基。烷基的特别优选但非限制性实例是甲基。

[0042] 术语“烷氧基”是指经由氧原子连接到母体分子部分上的如前所定义的烷基基团。除非另外指明,否则烷氧基基团含有1至12个碳原子。在一些优选实施例中,烷氧基基团含有1至6个碳原子(“C_{1-6}-烷氧基”)。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至4个碳原子。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至3个碳原子。烷氧基基团的一些非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。烷氧基的特别优选但非限制性实例是甲氧基。

[0043] 术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。优选地,术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”或“卤代”的特别优选但非限制性实例是氟(F)和氯(Cl)。

[0044] 如本文所用,术语“环烷基”是指3个至10个环碳原子(“C_{3-10}-环烷基”)的饱和单环或双环烃基团。在一些优选的实施例中,环烷基基团为3个至8个环碳原子的单环烃基团。“双环环烷基”是指由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成的环烷基部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。优选地,环烷基基团是3至6个环碳原子(例如,3、4、5或6个碳原子)的饱和单环烃基团。环烷基的一些非限制性实例包括螺[3.3]庚烷-2-基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烷基的优选但非限制性实例包括螺[3.3]庚烷-2-基和环丙基。

[0045] 如本文所用,术语“杂环基”和“杂环烷基”在本文中可互换使用,并且是指3个至10个环原子、优选地3个至8个环原子的饱和单环或双环、优选地单环环体系,其中所述环原子中的1个、2个或3个环原子为选自N、O和S的杂原子,其余环原子为碳。优选地,所述环原子中的1至2个选自N和O,其余环原子是碳。“双环杂环基”是指由具有两个共同环原子的两个环组成的杂环部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。杂环基基团的一些非限制性实例包括氮杂环丁烷-3-基、氮杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-

哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、噁唑烷基、二氢吡嗪基(例如1,2-二氢吡嗪-6-基)、吗啉基、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷和3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基。杂环基基团的优选但非限制性实例包括氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、噁唑烷基、二氢吡嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基和3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基。

[0046] 术语“芳基”是指具有总共6个至14个环成员(“C_{6-14}-芳基”)、优选地6个至12个环成员并且更优选地6个至10个环成员的单环、双环或三环碳环环体系,并且其中该体系中的至少一个环为芳族的。芳基的一些非限制性实例包括苯基和9H-芴基(例如,9H-芴-9-基)。芳基的特别优选但非限制性实例是苯基。

[0047] 术语“杂芳基”是指单价或多价单环或双环环体系,其总共具有5至14个环成员,优选地具有5至12个环成员,并且更优选地具有5至10个环成员,其中该体系中的至少一个环为芳香环,并且该体系中的至少一个环含有一个或多个杂原子。优选地,“杂芳基”是指包含独立地选自O、S和N的1个、2个、3个或4个杂原子的5元至10元杂芳基。更优选地,“杂芳基”是指包含独立地选自O、S和N的1个至2个杂原子的5元至10元杂芳基,例如5元、6元、7元、8元、9元或10元杂芳基。最优选地,“杂芳基”是指包含独立地选自O、S和N的1个至2个杂原子的5元至6元杂芳基。杂芳基的一些优选但非限制性实例包括噻唑基(例如噻唑-2-基);噁唑基(例如噁唑-2-基);噁二唑基;5,6-二氢-4H-环戊二烯并[d]噻唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基;吡啶基(例如2-吡啶基);吡唑基(例如吡唑-1-基);三唑基;四唑基;吡嗪基;咪唑基(例如咪唑-1-基);苯并噁唑基(例如苯并噁唑-2-基)、2,3-二氢苯并呋喃基;和噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基。杂芳基的一些特别优选但非限制性的实例包括噁二唑基;吡啶基;三唑基;四唑基;吡嗪基和咪唑基。

[0048] 杂环或杂芳环可在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,使得形成稳定的结构。

[0049] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0050] 术语“氨基”是指-NH_2基团。

[0051] 术语“氰基”是指-CN(腈)基团。

[0052] 术语“氨基甲酰基”是指基团-C(O)-NH_2。

[0053] 术语“氧代”是指基团=O。

[0054] 术语“羰基”是指基团C=O。

[0055] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷基基团。优选地,“卤代烷基”是指其中烷基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷基基团。卤代烷基的优选但非限制性的实例为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和三氟乙基(例如2,2,2-三氟乙基)。卤代烷基的一个优选但非限制性的实例为三氟甲基。

[0056] 术语“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷氧基基团。优选地,“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷氧基基团。卤代烷氧基的优选但非限制性实例为2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和三氟甲氧基。

[0057] 术语“卤代芳基”是指一种芳基基团,其中该芳基基团的至少一个氢原子已被卤素原子(优选氟或氯)替换。优选地,“卤代芳基”是指一种芳基基团,其中该芳基基团的1、2或3

个氢原子已被卤素原子(最优选氟)替换。卤代芳基的优选但非限制性实例为4-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2,6-二氟苯基和3,5-二氟苯基。

[0058] 术语“芳基氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的芳基基团。芳基氧基的一个优选但非限制性的实例为苯氧基。

[0059] 术语“环烷氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的环烷基基团。环烷氧基的一个优选但非限制性的实例为环丙氧基。

[0060] 术语“杂芳基氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的杂芳基基团。杂芳氧基一个优选但非限制性的实例是吡啶氧基(例如2-吡啶氧基、3-吡啶氧基或4-吡啶氧基)。

[0061] 术语“杂环氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的杂环基基团。氨基烷基的一个优选但非限制性的实例为氮杂环丁氧基。

[0062] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。另外,这些盐可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(I)化合物的特定药用盐为盐酸盐。

[0063] 如本文所用,术语“保护基团”(PG)表示选择性封闭多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关的另一未保护的反应位点上选择性发生化学反应的基团。保护基团可在适当的点被去除。示例性保护基团是氨基保护基团、羧基保护基团或羟基保护基团。特定的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、芴基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。进一步特定的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)和芴基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)。示例性保护基团及其在有机合成中的应用描述于例如T.W.Greene和P.G.M.Wutts,Protective Groups in Organic Chemistry,第5版,2014,John Wiley&Sons,N.Y.。

[0064] 术语“脲形成剂”是指能够使得第一胺转化为如下物质的化合物,该物质将与第二胺反应,从而形成脲类衍生物。脲形成剂的非限制性实例包括碳酸双(三氯甲基)酯、光气、氯甲酸三氯甲酯、碳酸(4-硝基苯基)酯和1,1’-羰基二咪唑。脲形成剂如G.Sartori等人(Green Chemistry 2000,2,140)所述,该文献以引用方式并入本文。

[0065] 式(I)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。在一个优选实施例中,根据本发明的式(I)化合物分别是如本文所述的式(Ia)或(Ib)的顺式对映异构体。

[0066] 根据Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0067] 缩写“MAGL”是指单酰基甘油脂肪酶。术语“MAGL”和“单酰基甘油脂肪酶”在本文中可互换使用。

[0068] 如本文所用的术语“治疗”包括:(1)抑制疾病的至少一种临床或亚临床症状的状态、病症或病情(例如,在维持治疗的情况下,阻止、减轻或延迟疾病的发展或其复发);和/或(2)缓解病情(即,使疾病的状态、病症或病情或者至少一种临床或亚临床症状消退)。对待治疗患者的益处在统计学上是显著的或者至少是患者或医生可察觉的。然而,应当理解,当向患者施用药物以治疗疾病时,结果可能并不总是有效的治疗。

[0069] 如本文所用的术语“防治”包括:预防或延迟状态、病症或病情的临床症状的出现,该状态、病症或病情在可能患有或易患该状态、病症或病情但尚未经历或显示该状态、病症或病情的临床或亚临床症状的哺乳动物中、尤其是在人类中发展。

[0070] 如本文所用,术语“神经炎症”涉及神经组织的急性和慢性炎症,该神经组织为神经系统的两个部分的主要组织成分;中枢神经系统(CNS)的脑和脊髓以及周围神经系统(PNS)的分支周围神经。慢性神经炎症与神经退行性疾病诸如阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症相关联。急性神经炎症通常在中枢神经系统受伤后立即发生,例如,由创伤性脑损伤(TBI)引起。

[0071] 如本文所用,术语“创伤性脑损伤”(“TBI”,也称为“颅内损伤”)涉及因外部机械力诸如快速加速或减速、冲击、冲击波或弹丸穿透而造成的脑损伤。

[0072] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”涉及与神经元的结构或功能的进行性丧失(包括神经元死亡)相关的疾病。神经退行性疾病的实例包括但不限于多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症。

[0073] 如本文所用,术语“精神障碍”(也称为精神病或精神疾病)涉及可能引起痛苦或生活能力差的行为或精神模式。此类特征可能是持续的、复发的或缓和的,也可能是单个事件。精神障碍的实例包括但不限于焦虑症和抑郁症。

[0074] 如本文所用,术语“疼痛”是指与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验。疼痛的实例包括但不限于感受伤害性疼痛、慢性疼痛(包括特发性疼痛)、神经病性疼痛(包括化疗诱导的神经病变)、幻痛和精神性疼痛。疼痛的一个特定实例是神经病性疼痛,其由影响到涉及身体感觉的神经系统(即躯体感觉系统)的任何部分的损伤或疾病引起。在一个实施例中,“疼痛”是由于截肢或开胸手术引起的神经病性疼痛。在一个实施例中,“疼痛”是化疗诱导的神经病变。

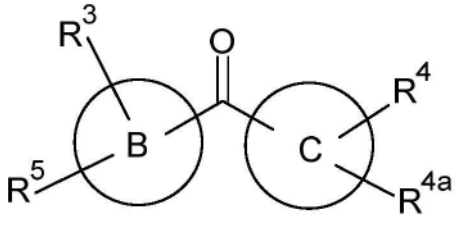
[0075] 如本文所用,术语“神经毒性”是指神经系统的毒性。这种情况发生于暴露于天然或人造有毒物质(神经毒素)时,这些物质改变神经系统的正常活动,从而对神经组织造成损伤。神经毒性的实例包括但不限于因暴露于化疗、放射治疗、药物疗法、药物滥用和器官移植中所用的物质以及暴露于重金属、某些食品和食品添加剂、农药、工业和/或清洁溶剂、化妆品和一些天然物质而引起的神经毒性。

[0076] 如本文所用,术语“癌症”是指特征在于因异常失控的细胞(此类细胞为“癌细胞”)的生长而导致赘生物或肿瘤存在的疾病。如本文所用,术语癌症明确地包括但不限于肝细胞癌、结肠癌变和卵巢癌。

[0077] 如本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类,并且包括但不限于人类、非人类灵长类动物、犬、猫、鼠、牛、马和猪。在特别优选的实施例中,术语“哺乳动物”是指人类。

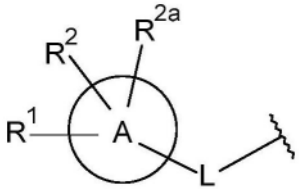
[0078] 本发明的化合物

[0079] 在第一方面,本发明提供一种式(I)化合物

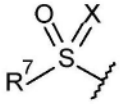
[0080] 

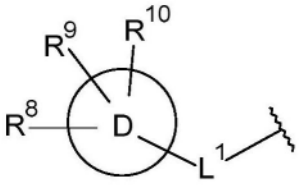
(I)

[0081] 或其药用盐,其中:

[0082] R^5选自基团

、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-;

[0083] R^1选自氢、卤素、SF_5、基团

、氨基磺酰基、(C_{1-6}-烷基)$_2$PO-C_{1-6}-烷基-、基团

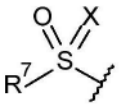
、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;C_{3-10}-环烷基;并且

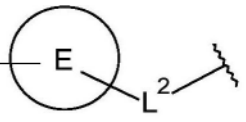
[0084] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

[0085] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经一个或多个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

[0086] R^{2a}选自氢和卤素;

[0087] R^3选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0088] R^4选自氢、羟基、氨基、基团

、基团

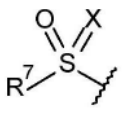
、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、(C_{1-6}-烷基)$_2$NC(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-;

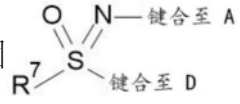
[0089] R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0090] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

[0091] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0092] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团



基团


、基团


、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、(C_{1-6}-烷基)$_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-；

[0093] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0094] R^{10}选自氢和卤素；

[0095] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基；

[0096] R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基；

[0097] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0098] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至14元杂芳基和3元至14元杂环基；

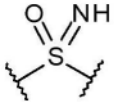
[0099] B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、双环[1.1.1]戊烷基和螺[3.3]庚烷基；

[0100] C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基；

[0101] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至14元杂芳基和3元至14元杂环基；

[0102] E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基；

[0103] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

[0104] L选自共价键、羰基、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-N(CH_3)CH_2-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-CH_2NHC(O)-和


；

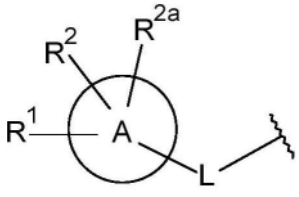
[0105] L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-；

[0106] L^2选自共价键和-SO_2-；

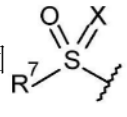
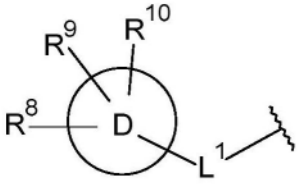
[0107] L^3选自共价键、羰基和-CH_2-；并且

[0108] X选自O和NH。

[0109] 在一个实施方案中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0110] R^5选自基团


、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-；

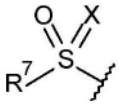
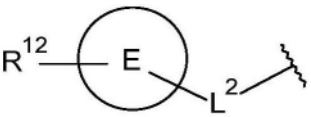
[0111] R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、$(C_{1-6}$-烷基$)_2PO$-C_{1-6}-烷基-、基团、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-；C_{3-10}-环烷基；并且

[0112] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基；或者

[0113] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经一个或多个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环；

[0114] R^{2a}选自氢和卤素；

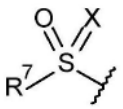
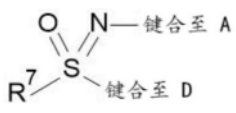
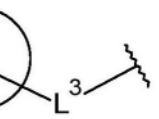
[0115] R^3选自氢和C_{1-6}-烷基；

[0116] R^4选自氢、羟基、氨基、基团、基团、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2NC$(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-；

[0117] R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基；

[0118] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基；

[0119] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0120] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-；

[0121] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0122] R^{10}选自氢和卤素；

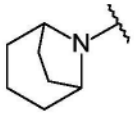
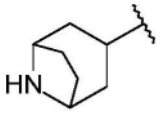
[0123] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基；

[0124] R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基；

[0125] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0126] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基；

[0127] B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-

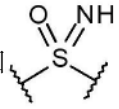
八氢环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、螺[3.3]庚烷基、基团和基团;

[0128] C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基;

[0129] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基;

[0130] E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基;

[0131] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基;

[0132] L选自共价键、羰基、$-CHR^6-$、-O-、$-NR^{11}-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2NR^{11}-$、$-N(CH_3)CH_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CF_2CH_2-$、$-CH_2CF_2-$、-CH=CH-、-C≡C-、$-SO_2-$、$-SO_2NH-$、$-SO_2NHCH_2-$、-C(O)NH-、-NHC(O)-、$-CH_2NHC(O)-$和;

[0133] L^1选自共价键、羰基、$-CH_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-NR^{11}-$、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、$-SO_2-$和-O-;

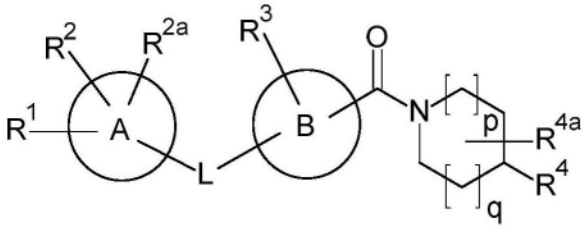
[0134] L^2选自共价键和$-SO_2-$;

[0135] L^3选自共价键、羰基和$-CH_2-$;

[0136] X选自O和NH;

[0137] 条件是当B为2-氮杂螺[3.3]庚烷基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基时,L不是共价键。

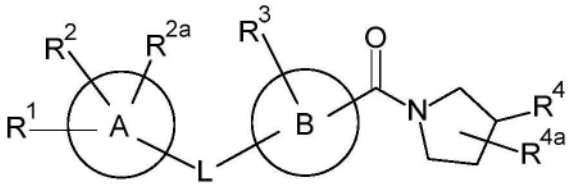
[0138] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为式(I-I)化合物,

[0139] (I-I)

[0140] 其中R^1至R^4、R^{2a}、R^{4a}、A、B和L如本文所定义;并且

[0141] p和q各自独立地选自0和1。

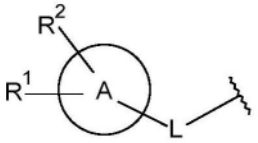
[0142] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为式(I-II)化合物,

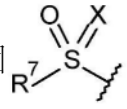
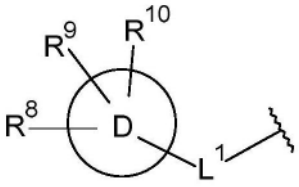
[0143] 

(I-II)

[0144] 其中R^1至R^4、R^{2a}、R^{4a}、A、B和L如本文所定义。

[0145] 在一个实施方案中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0146] R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基;

[0147] R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、$(C_{1-6}$-烷基$)_2PO$-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;并且

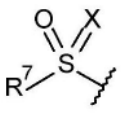
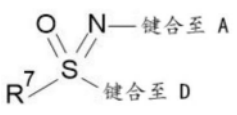
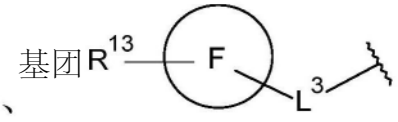
[0148] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

[0149] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

[0150] R^{2a}选自氢和卤素;

[0151] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

[0152] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0153] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-;

[0154] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0155] R^{10}选自氢和卤素;

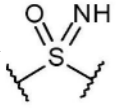
[0156] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基;

[0157] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0158] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基;

[0159] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至14元杂芳基和3元至14元杂环基；

[0160] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

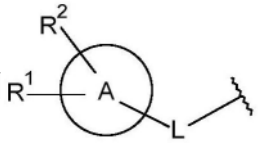
[0161] L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$CH_2NHC(O)$-和；

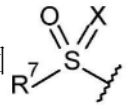
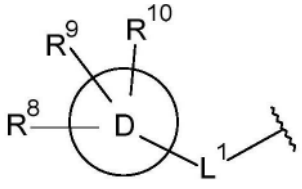
[0162] L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-；

[0163] L^3选自共价键、羰基和-CH_2-；并且

[0164] X选自O和NH。

[0165] 在一个实施方案中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0166] R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基；

[0167] R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、$(C_{1-6}$-烷基$)_2PO$-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-；并且

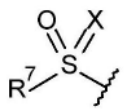
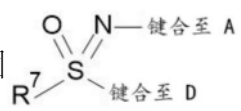
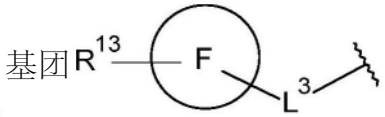
[0168] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基；或者

[0169] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环；

[0170] R^{2a}选自氢和卤素；

[0171] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基；

[0172] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0173] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团基团基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-；

[0174] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0175] R^{10}选自氢和卤素；

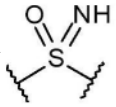
[0176] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基；

[0177] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0178] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至6元杂芳基；

[0179] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基；

[0180] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

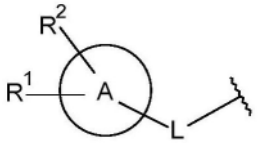
[0181] L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$CH_2NHC(O)$-和；

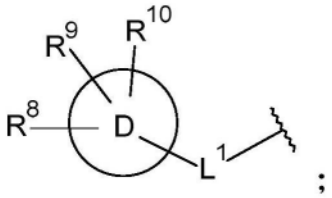
[0182] L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-；

[0183] L^3选自共价键、羰基和-CH_2-；并且

[0184] X选自O和NH。

[0185] 在一个优选的实施方案中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0186] R^5为基团；

[0187] R^1选自卤素、C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷基和基团；

[0188] R^2选自氢、卤素和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0189] R^{2a}为氢；

[0190] R^8和R^9各自独立地选自卤素和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0191] R^{10}为氢；

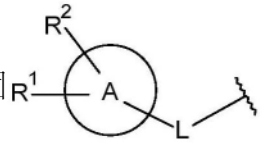
[0192] A选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基；

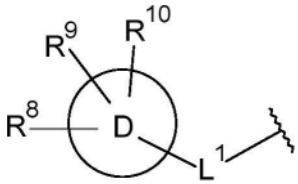
[0193] D选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基；

[0194] L选自共价键、-O-和-CH_2O-；并且

[0195] L^1为共价键。

[0196] 在特别优选的实施方案中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0197] R^5为基团;

[0198] R^1选自氟、氯、叔丁基、CHF_2、CF_3和基团;

[0199] R^2选自氢、氟、氯和CF_3;

[0200] R^{2a}为氢;

[0201] R^8和R^9各自独立地选自氟、氯和CF_3;

[0202] R^{10}为氢;

[0203] A选自苯基和环丙基;

[0204] D选自苯基和环丙基;

[0205] L选自共价键、-O-和-CH_2O-;并且

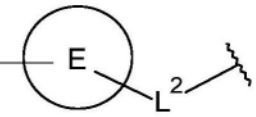
[0206] L^1为共价键。

[0207] 在一个优选的实施方案中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0208] B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;并且

[0209] R^3为氢。

[0210] 在一个优选的实施方案中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0211] R^4选自基团和氨基甲酰基;

[0212] R^{4a}为氢;

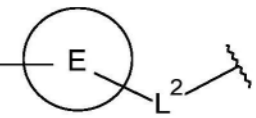
[0213] R^{12}选自氢和氧代;

[0214] C为吡咯烷基;

[0215] E选自5元杂芳基和5元杂环基;并且

[0216] L^2为共价键。

[0217] 在特别优选的实施方案中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0218] R^4选自基团和氨基甲酰基;

[0219] R^{4a}为氢;

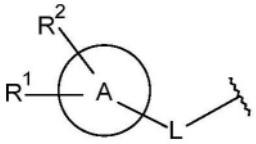
[0220] R^{12}选自氢和氧代;

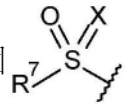
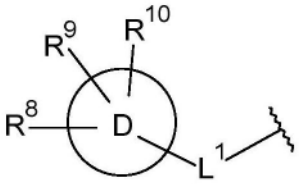
[0221] C为吡咯烷基;

[0222] E选自咪唑基、吡唑基、三唑基和噁唑烷基;并且

[0223] L^2为共价键。

[0224] 在一个实施方案中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0225] R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基;

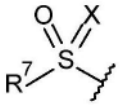
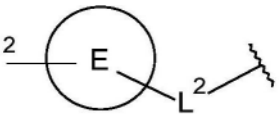
[0226] R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、(C_{1-6}-烷基)$_2$PO-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;并且

[0227] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

[0228] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

[0229] R^{2a}选自氢和卤素;

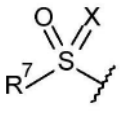
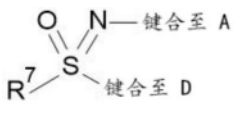
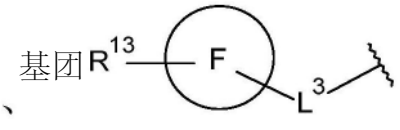
[0230] R^3选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0231] R^4选自氢、羟基、氨基、基团、基团、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、(C_{1-6}-烷基)$_2$NC(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-;

[0232] R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0233] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

[0234] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0235] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、(C_{1-6}-烷基)$_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-;

[0236] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0237] R^{10}选自氢和卤素;

[0238] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基;

[0239] R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基；

[0240] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基；

[0241] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

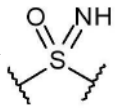
[0242] B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、双环[1.1.1]戊烷基和螺[3.3]庚烷基；

[0243] C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基；

[0244] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至14元杂芳基和3元至14元杂环基；

[0245] E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基；

[0246] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基；

[0247] L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-NHCH$_2$-、-CH$_2$NR^{11}-、-OCH$_2$-、-CH$_2$O-、-CH$_2$OCH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-、-CF$_2$CH$_2$-、-CH$_2$CF$_2$-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO$_2$-、-SO$_2$NH-、-SO$_2$NHCH$_2$-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)-和；

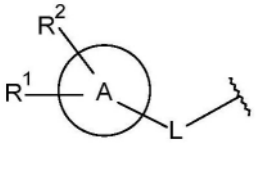
[0248] L^1选自共价键、羰基、-CH$_2$-、-CH$_2$O-、-NHCH$_2$-、CH$_2$NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH$_2$-、-SO$_2$-和-O-；

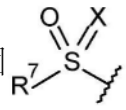
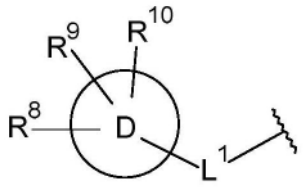
[0249] L^2选自共价键和-SO$_2$-；

[0250] L^3选自共价键、羰基和-CH$_2$-；并且

[0251] X选自O和NH。

[0252] 在一个实施方案中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0253] R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO$_2$-、C_{1-6}-烷基-SO$_2$NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基；

[0254] R^1选自氢、卤素、SF$_5$、基团、氨基磺酰基、(C_{1-6}-烷基)$_2$PO-C_{1-6}-烷基-、基团、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-；并且

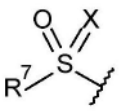
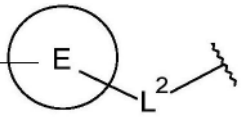
[0255] R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基

和C_{1-6}-烷基磺酰基;或者

[0256] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经1个至2个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环;

[0257] R^{2a}选自氢和卤素;

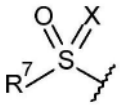
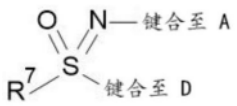
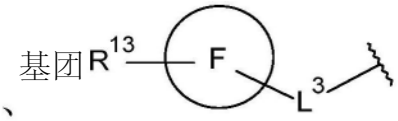
[0258] R^3选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0259] R^4选自氢、羟基、氨基、基团、基团、氨基磺酰基、羧基、羟基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-、氨基甲酰基、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$NC(O)-、C_{1-6}-烷基-C(O)NH-、C_{1-6}-烷氧基-C(O)NH-和C_{1-6}-烷氧基-C(O)-;

[0260] R^{4a}选自氢和C_{1-6}-烷基;

[0261] R^6选自氢、C_{6-14}-芳基和卤代-C_{6-14}-芳基;

[0262] R^7选自C_{1-6}-烷基、氰基-C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0263] R^8选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代、羧基、C_{1-6}-烷氧基羰基、C_{1-6}-烷基、基团、基团、基团、C_{1-6}-烷基-SO-、C_{1-6}-烷基-S-、C_{1-6}-烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基-、$(C_{1-6}$-烷基$)_2$-PO-、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基和C_{1-6}-烷基-NHC(O)-;

[0264] R^9选自氢、卤素、羟基、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

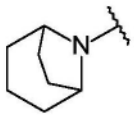
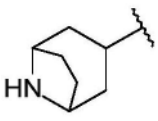
[0265] R^{10}选自氢和卤素;

[0266] R^{11}选自氢、甲基、环丙基甲基和苯基;

[0267] R^{12}选自氢、卤素、氧代、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{3-10}-环烷基;

[0268] R^{13}选自氢、C_{1-6}-烷基和卤代-C_{1-6}-烷基;

[0269] A选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至6元杂芳基;

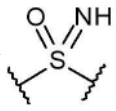
[0270] B选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基、环丁基、立方烷基、螺[3.3]庚烷基、基团和基团;

[0271] C选自苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢异噁唑基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基;

[0272] D选自C_{6-14}-芳基、C_{3-10}-环烷基、5元至6元杂芳基和3元至14元杂环基;

[0273] E选自5元至14元杂芳基、3元至14元杂环基和C_{3-10}-环烷基;

[0274] F选自C_{3-10}-环烷基、3元至14元杂环基和5元至14元杂芳基;

[0275] L选自共价键、-CHR^{6}-、-O-、-NR^{11}-、-NHCH$_2$-、-CH$_2$NR^{11}-、-OCH$_2$-、-CH$_2$O-、-CH$_2$OCH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-、-CF$_2$CH$_2$-、-CH$_2$CF$_2$-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO$_2$-、-SO$_2$NH-、-SO$_2$NHCH$_2$-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)-和;

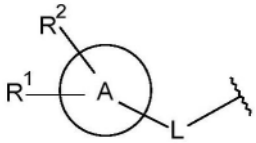
[0276] L^{1}选自共价键、羰基、-CH$_2$-、-CH$_2$O-、-NHCH$_2$-、CH$_2$NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH$_2$-、-SO$_2$-和-O-;

[0277] L^{2}选自共价键和-SO$_2$-;

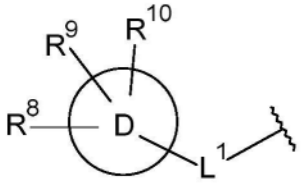
[0278] L^{3}选自共价键、羰基和-CH$_2$-;并且

[0279] X选自O和NH。

[0280] 在一个优选的实施方案中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0281] R^{5}为基团;

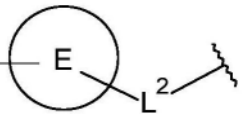
[0282] R^{1}选自卤素、C$_{1-6}$-烷基、卤代-C$_{1-6}$-烷基和基团

[0283] ;

[0284] R^{2}选自氢、卤素和卤代-C$_{1-6}$-烷基;

[0285] R^{2a}为氢;

[0286] R^{3}为氢;

[0287] R^{4}选自基团和氨基甲酰基;

[0288] R^{4a}为氢;

[0289] R^{8}和R^{9}各自独立地选自卤素和卤代-C$_{1-6}$-烷基;

[0290] R^{10}为氢;

[0291] R^{12}选自氢和氧代;

[0292] A选自C$_{6-14}$-芳基和C$_{3-10}$-环烷基;

[0293] B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;

[0294] C为吡咯烷基;

[0295] D选自C$_{6-14}$-芳基和C$_{3-10}$-环烷基;

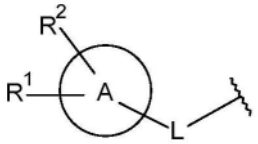
[0296] E选自5元杂芳基和5元杂环基;

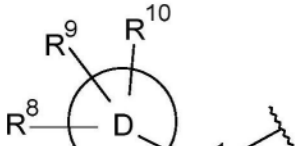
[0297] L选自共价键、-O-和-CH$_2$O-;

[0298] L^{1}为共价键;并且

[0299] L^{2}为共价键。

[0300] 在特别优选的实施方案中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

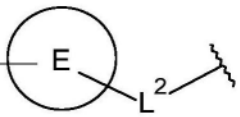
[0301] R^5为基团;

[0302] R^1选自氟、氯、叔丁基、CHF_2、CF_3和基团;

[0303] R^2选自氢、氟、氯和CF_3;

[0304] R^{2a}为氢;

[0305] R^3为氢;

[0306] R^4选自基团和氨基甲酰基;

[0307] R^{4a}为氢;

[0308] R^8和R^9各自独立地选自氟、氯和CF_3;

[0309] R^{10}为氢;

[0310] R^{12}选自氢和氧代;

[0311] A选自苯基和环丙基;

[0312] B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;

[0313] C为吡咯烷基;

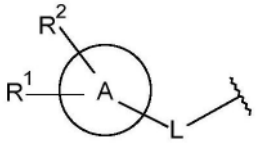
[0314] D选自苯基和环丙基;

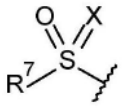
[0315] E选自咪唑基、吡唑基、三唑基和噁唑烷基;

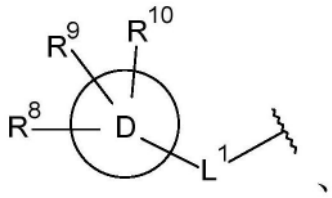
[0316] L选自共价键、-O-和-CH_2O-;

[0317] L^1为共价键;并且

[0318] L^2为共价键。

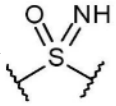
[0319] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^5选自基团、C_{1-6}-烷基-SO_2-、C_{1-6}-烷基-SO_2NH-和卤代-C_{1-6}-烷氧基;其中R^1、R^2、A和L如本文所述。

[0320] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^1选自氢、卤素、SF_5、基团、氨基磺酰基、$(C_{1-6}$-烷基$)_2PO$-C_{1-6}-烷基-、基团



C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤代-C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷氧基、氨基甲酰基、氧代、C_{1-6}-烷基-NHC(O)-、C_{1-6}-烷氧基羰基和C_{1-6}-烷氧基羰基-C_{1-6}-烷基-;其中R^7至R^{10}、X、D和L^1如本文所定义。

[0321] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成任选地经一个或多个C_{1-6}-烷基取代基取代的3元至14元杂环。

[0322] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中L选自共价键、-CHR^6-、-O-、-NR^{11}-、-$NHCH_2$-、-CH_2NR^{11}-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-CH_2CH_2-、-CF_2CH_2-、-CH_2CF_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NHCH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$CH_2NHC(O)$-和;其中R^6和R^{11}如本文所定义。

[0323] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基。

[0324] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为哌啶基。

[0325] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为哌嗪基。

[0326] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.3]庚烷基。

[0327] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基。

[0328] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.4]辛烷基。

[0329] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为6-氮杂螺[3.4]辛烷基。

[0330] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基。

[0331] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基。

[0332] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基。

[0333] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.5]壬烷基。

[0334] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为7-氮杂螺[3.5]壬烷基。

[0335] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基。

[0336] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为环丁基。

[0337] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为立方烷基。

[0338] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为双环[1.1.1]戊烷基。

[0339] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为螺[3.3]庚烷基。

[0340] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为苯基。

[0341] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为氮杂环丁烷基。

[0342] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为吡咯烷基。

[0343] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为哌啶基。

[0344] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为哌嗪基。

[0345] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为吗啉基。

[0346] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为4,5-二氢异噁唑基。

[0347] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为2-氮杂双环[2.1.1]己烷基。

[0348] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为2-氮杂螺[3.3]庚烷基。

[0349] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中C为2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷基。

[0350] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基并且C为吡咯烷基。

[0351] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.3]庚烷基并且C为吡咯烷基。

[0352] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基并且C为吡咯烷基。

[0353] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基并且C为吡咯烷基。

[0354] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中

B为2-氮杂螺[3.5]壬烷基并且C为吡咯烷基。

[0355] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为7-氮杂螺[3.5]壬烷基并且C为吡咯烷基。

[0356] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.4]辛烷基并且C为吡咯烷基。

[0357] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基并且C为吡咯烷基。

[0358] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为哌啶基并且C为吡咯烷基。

[0359] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B和C两者均为氮杂环丁烷基。

[0360] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基并且C为氮杂环丁烷基。

[0361] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基并且C为吗啉基。

[0362] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基并且C为哌啶基。

[0363] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基并且C为哌嗪基。

[0364] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2-氮杂螺[3.3]庚烷基并且C为哌啶基。

[0365] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为氮杂环丁烷基并且C为4,5-二氢异噁唑基。

[0366] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基并且C为哌啶基。

[0367] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为6-氮杂螺[3.4]辛烷基并且C为吡咯烷基。

[0368] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为立方烷基并且C为吡咯烷基。

[0369] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为哌嗪基并且C为吡咯烷基。

[0370] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为双环[1.1.1]戊烷基并且C为吡咯烷基。

[0371] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基并且C为吡咯烷基。

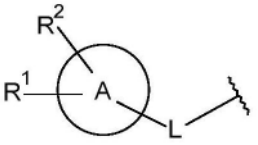
[0372] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯基并且C为吡咯烷基。

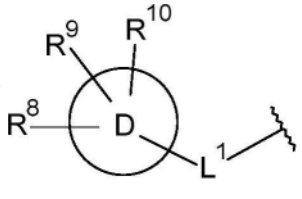
[0373] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为环丁基并且C为吡咯烷基。

[0374] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为双环[1.1.1]戊烷基并且C为吡咯烷基。

[0375] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为螺[3.3]庚烷基并且C为吡咯烷基。

[0376] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中L^1选自共价键、羰基、-CH_2-、-CH_2O-、-$NHCH_2$-、CH_2NH-、-NR^{11}-、-C(O)-NH-NH-C(O)-CH_2-、-SO_2-和-O-。

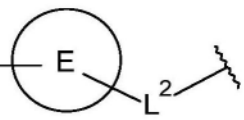
[0377] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^5为基团;其中R^1、R^2、A和L如本文所定义。

[0378] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^1选自卤素、C_{1-6}-烷基、卤代-C_{1-6}-烷基和基团;其中R^8至R^{10}、D和L^1如本文所定义。

[0379] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^2选自氢、卤素和卤代-C_{1-6}-烷基。

[0380] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^{2a}为氢。

[0381] 在优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^3为氢。

[0382] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^4选自基团和氨基甲酰基。

[0383] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^{4a}为氢。

[0384] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^8和R^9各自独立地选自卤素和卤代-C_{1-6}-烷基。

[0385] 在优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^{10}为氢。

[0386] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^{12}选自氢和氧代。

[0387] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基。

[0388] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用

盐,其中B选自螺[3.3]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基。

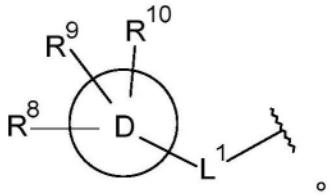
[0389] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中D选自C_{6-14}-芳基和C_{3-10}-环烷基。

[0390] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中E选自5元杂芳基和5元杂环基。

[0391] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中L选自共价键、-O-和-CH_2O-。

[0392] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中L^1为共价键。

[0393] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中L^2为共价键。

[0394] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^1选自氟、氯、叔丁基、CHF_2、CF_3和基团

。

[0395] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^2选自氢、氟、氯和CF_3。

[0396] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^8和R^9各自独立地选自氟、氯和CF_3。

[0397] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A选自苯基和环丙基。

[0398] 在特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为苯基。

[0399] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为环丙基。

[0400] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中D选自苯基和环丙基。

[0401] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中D为苯基。

[0402] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中D为环丙基。

[0403] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中E选自咪唑基、吡唑基、三唑基和噁唑烷基。

[0404] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中E为咪唑基。

[0405] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中E为吡唑基。

[0406] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其

药用盐,其中E为三唑基。

[0407] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中E为噁唑烷基。

[0408] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其选自:

[0409] [3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0410] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0411] 4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0412] (+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0413] (-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0414] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0415] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0416] [4-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0417] [4-[(4-氯-2-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0418] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)-1-哌啶基]甲酮;

[0419] [6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0420] [3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[0421] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(2-甲基吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0422] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮;

[0423] [3-[[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0424] (+)-或(-)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0425] (-)-或(+)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0426] [3-[4-(2,4-二氯苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-

基]甲酮;

[0427] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0428] 6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡啶-2-酮;

[0429] 6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡嗪-2-酮;

[0430] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0431] 4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0432] 5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;

[0433] 5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮;

[0434] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0435] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0436] 1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0437] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0438] [3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0439] [3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0440] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0441] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基)甲酮;

[0442] [3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0443] (+)-或(-)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0444] (-)-或(+)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0445] (+)-或(-)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0446] (-)-或(+)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0447] (+)-或(-)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0448] (-)-或(+)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0449] (+)-或(-)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0450] (-)-或(+)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0451] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0452] (+)-或(-)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0453] (-)-或(+)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0454] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0455] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0456] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮钠;

[0457] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0458] (+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0459] (-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0460] [3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0461] [3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0462] (+)-或(-)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0463] (-)-或(+)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0464] (+)-或(-)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0465] (-)-或(+)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-

1-基]甲酮;

[0466] (+)-或(-)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0467] (-)-或(+)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0468] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0469] (+)-或(-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0470] (-)-或(+)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0471] (+)-或(-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0472] (-)-或(+)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0473] (+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0474] (-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0475] (+)-或(-)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0476] (-)-或(+)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0477] [3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0478] [3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0479] [3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0480] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0481] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0482] [3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0483] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-吡咯-1-基吡咯烷-1-基)甲酮;

[0484] 反式-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0485] (+)-或(-)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂

环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0486] (-)-或(+)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0487] (-)-或(+)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0488] (+)-或(-)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0489] [3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0490] [4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0491] 4-[1-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0492] [3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0493] [3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0494] [3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0495] (+)-或(-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0496] (-)-或(+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0497] (+)-或(-)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0498] (-)-或(+)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0499] [3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0500] 4-[1-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0501] [3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0502] (+)-或(-)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0503] (-)-或(+)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0504] 4-[1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0505] [3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0506] [4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0507] 4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮;

[0508] (+)-或(-)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0509] (-)-或(+)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0510] (+)-或(-)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0511] (-)-或(+)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0512] (+)-或(-)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0513] (-)-或(+)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0514] [3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0515] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0516] [3-[[2-氟-4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0517] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0518] (+)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0519] (-)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0520] (+)-或(-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0521] (-)-或(+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0522] (+)-或(-)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0523] (-)-或(+)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0524] [(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-1-基]甲酮;

[0525] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0526] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0527] [(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0528] [(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0529] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0530] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0531] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0532] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0533] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0534] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0535] [3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0536] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0537] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0538] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0539] [6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0540] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0541] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0542] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0543] [6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0544] [(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-

2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0545] [(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0546] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0547] [3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0548] [3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0549] (+)-或(-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0550] (-)-或(+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0551] (+)-或(-)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0552] (-)-或(+)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0553] (+)-或(-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0554] (-)-或(+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0555] (+)-或(-)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0556] (-)-或(+)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0557] (+)-或(-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0558] (-)-或(+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0559] (+)-或(-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0560] (-)-或(+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0561] [(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0562] [(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0563] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0564] [(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0565] [6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0566] [(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0567] [(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0568] [3-[2-(3-氯苯基)乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0569] [3-[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0570] [4-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌嗪-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0571] [(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0572] [(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0573] [(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0574] [(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0575] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0576] [2-[[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基]螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0577] [8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0578] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0579] [3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0580] [3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0581] [3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0582] [3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0583] [3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡

咯烷-1-基]甲酮;

[0584] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0585] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0586] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0587] [3-[6-(2,4-二氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0588] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0589] [3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0590] [3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0591] [3-(2-氯-4-丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0592] [3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0593] [3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0594] 1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0595] [3-(5-叔丁基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0596] 1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸;

[0597] 1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸;

[0598] 2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]磺酰基乙腈;

[0599] [3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0600] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0601] [3-(4-环己基磺酰基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0602] 1-[5-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-2-吡啶基]环丁腈;

[0603] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0604] [6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0605] [3-[4-[N-(环丙基甲基)苯胺基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0606] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0607] [3-[4-(N-苯基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0608] [3-(6-叔丁基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0609] [3-[6-[(5-甲氧基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0610] [3-[6-[(5-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0611] [3-[6-[(5-环丙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0612] [3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0613] [3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0614] [3-[6-(4-异丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0615] [3-[6-[(3-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0616] [3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0617] (3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0618] (3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0619] [3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0620] [3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0621] [2-(2-甲氧基苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0622] [2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0623] [2-(2,2-二甲基丙基磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三

唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0624] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0625] [2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0626] [2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0627] [3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0628] [3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0629] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0630] 1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0631] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0632] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0633] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0634] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0635] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0636] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0637] (3S)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0638] (3R)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0639] [6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0640] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0641] 1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0642] [2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0643] 1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]

吡咯烷-3-甲酰胺;

[0644] [2-[(2-氯-4-氟-苯基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0645] [3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0646] 1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0647] 1-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0648] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0649] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0650] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0651] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0652] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0653] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0654] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0655] [6-[(5-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0656] [6-[(6-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0657] (3S)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0658] (3R)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0659] (3S)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0660] (3R)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0661] [3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0662] 2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

[0663] (3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0664] (3S)-1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯

烷-3-甲酰胺；

[0665] (3S)-1-[3-[[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0666] (3S)-1-[3-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0667] (3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0668] (3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0669] (3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0670] (3S)-1-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0671] (3S)-1-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0672] (3S)-1-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0673] [3-[4-(3-氯哒嗪-4-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[0674] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[0675] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[0676] [3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[0677] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮；

[0678] 1-[4-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈；

[0679] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮；

[0680] N-[2-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺；

[0681] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮；

[0682] (3S)-1-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0683] (3S)-1-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0684] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0685] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0686] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0687] (3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0688] (3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0689] (3S)-1-[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0690] (3S)-1-[2-(2,4-二氟苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0691] (3S)-1-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0692] (3S)-1-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0693] 外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0694] (3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0695] (3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0696] (3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0697] (3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0698] [3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0699] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0700] [3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0701] [(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0702] 2-环丙基-6-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

[0703] [3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯

烷-1-基]甲酮;

[0704] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0705] [3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0706] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0707] [3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0708] 2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈;

[0709] 2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[0710] [3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0711] [3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0712] [3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0713] 1-[4-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

[0714] [3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0715] 1-[4-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

[0716] 2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[0717] [3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0718] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0719] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0720] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0721] (3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0722] [7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0723] [7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0724] [6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯胺基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0725] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0726] (3S)-1-[3-[4-[3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0727] 外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0728] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0729] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0730] [6-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0731] [3-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0732] N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺;

[0733] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0734] 1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈;

[0735] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0736] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0737] [3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0738] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0739] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0740] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0741] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0742] N-甲基-2-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2,6-二氮杂螺

[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲酰胺;

[0743] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0744] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0745] N-[[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0746] [3-[4-(3-二甲基磷酰基苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0747] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0748] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0749] N-[(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯;

[0750] (3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0751] N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0752] N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0753] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮;

[0754] [3-[5-(2,4-二氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0755] (3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0756] (3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0757] (3R)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0758] (3R)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0759] (3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0760] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0761] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0762] 2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺;

[0763] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0764] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0765] [3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0766] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0767] [3-[6-(2-氯苯氧基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0768] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0769] 2-甲基-2-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[0770] [2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0771] 2-甲基-2-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯;

[0772] [(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0773] [2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0774] [3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0775] [2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0776] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0777] [3-[4-(二甲基磷酰基甲基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0778] [7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0779] (3S)-1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0780] [3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0781] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯

烷-1-基]甲酮;

[0782] (3S)-1-[3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0783] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0784] (3-吡咯烷-1-基磺酰基吡咯烷-1-基)-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0785] 吗啉代-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0786] [3-[5-(4-氯-2-氟-苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-吗啉代-甲酮;

[0787] [3-[[外消旋-(1S,5R)-6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己烷基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0788] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0789] [7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0790] [7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0791] [7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0792] [7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0793] (3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0794] (3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0795] (3S)-1-[3-[5-(2,4-二氯苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0796] (3S)-1-[3-[4-(5-氯-3-甲基磺酰基-2-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0797] (3S)-1-[3-[6-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0798] (3S)-1-[3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0799] [3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0800] (3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0801] [(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0802] [2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0803] [2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0804] (3S)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0805] (3R)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0806] (3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0807] (3R)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0808] (3S)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0809] (3R)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0810] [7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0811] (3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0812] [6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0813] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0814] [6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0815] [6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0816] [(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0817] [6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0818] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[0819] N-[2-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

[0820] (3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-甲基磺酰基-苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0821] N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-

基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0822] N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0823] N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0824] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0825] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0826] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0827] (3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0828] (3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0829] (3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0830] (3S)-1-[6-(2,2-二甲基丙基磺酰基氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0831] (3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0832] (3S)-1-[3-[2-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0833] [3-[6-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0834] [3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮;

[0835] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0836] 1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0837] 1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺;

[0838] [3-[5-(4-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0839] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0840] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0841] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[0842] [7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0843] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0844] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[0845] [3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[0846] [(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[0847] (3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0848] (3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0849] 3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

[0850] 1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺;

[0851] 1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0852] [6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0853] [6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0854] (3S)-1-[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0855] (3S)-1-[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0856] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0857] (3S)-1-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0858] 4-氟-N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]苯磺酰胺;

[0859] N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0860] (3S)-1-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0861] 4-氯-N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺酰胺;

[0862] (3S)-1-[7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0863] (3S)-1-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0864] (3S)-1-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0865] (3S)-1-[7-[[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0866] N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

[0867] (5S)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

[0868] (5R)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺;

[0869] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺;

[0870] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]哌啶-4-磺酰胺;

[0871] N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0872] (3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0873] N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

[0874] (3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0875] (3S)-1-[3-[4-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0876] (3S)-1-[3-[4-[3-(三氟甲基)环丁基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0877] (3S)-1-[3-[4-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0878] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0879] [6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0880] [3-[6-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0881] [3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0882] [3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0883] [3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0884] [3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0885] (3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0886] (3S)-1-[6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0887] (3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0888] 外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0889] (3S)-1-[3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0890] (3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0891] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0892] (3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0893] (3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0894] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0895] [(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0896] [3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0897] [3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0898] [3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0899] 1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0900] 1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0901] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0902] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0903] 2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸甲酯;

[0904] 1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

[0905] [3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0906] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0907] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0908] (3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0909] (3R)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0910] (3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0911] [3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0912] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0913] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0914] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0915] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0916] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0917] 4,4-二氟-1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

[0918] (3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0919] [3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0920] [3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,

4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0921] [3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0922] [3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0923] [3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0924] 2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸;

[0925] (3S)-1-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0926] [6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0927] [3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0928] [3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0929] [3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0930] [3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0931] [3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0932] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[0933] (3S)-1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0934] 1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺;

[0935] 1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺;

[0936] (3S)-1-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0937] 2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺;

[0938] (3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0939] (3S)-1-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0940] (3S)-1-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0941] (3S)-1-[3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0942] (3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0943] 外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0944] N-乙基-2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺;

[0945] [3-[环丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0946] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0947] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0948] 1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0949] 1-[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0950] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0951] (3S)-1-[3-(5-螺[3.3]庚烷-2-基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0952] (3S)-1-[3-[4-[4-甲基-2-(吡咯烷-1-羰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0953] (3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0954] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(甲基亚氨磺酰基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0955] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0956] N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

[0957] N-[1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

[0958] N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

[0959] N-[1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]

氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

[0960] (3S)-1-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0961] [3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0962] (3S)-1-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0963] 外消旋-(3S)-1-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0964] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0965] 2-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯;

[0966] N-[1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺;

[0967] (3S)-1-[3-[6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0968] (3S)-1-[3-[6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0969] [7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0970] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0971] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0972] [6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0973] N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

[0974] N-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

[0975] N-[1-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

[0976] N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺;

[0977] (3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0978] (3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0979] (3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0980] (3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0981] (3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0982] (3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0983] (3S)-1-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0984] (3S)-1-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0985] (3S)-1-[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0986] (3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0987] (3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0988] (3S)-1-[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0989] (3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0990] (3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0991] (3S)-1-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0992] [6-(4-氟苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0993] [(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[0994] (3S)-1-[3-[4-(5-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0995] (3S)-1-[6-(3-环丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[0996] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0997] [3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0998] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-

基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[0999] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1000] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1001] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1002] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1003] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1004] [7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1005] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1006] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1007] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1008] (3S)-1-[3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1009] (3S)-1-[3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1010] (3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1011] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1012] (3S)-1-[3-[4-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1013] (3S)-1-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1014] (3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1015] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1016] (3S)-1-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1017] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1018] 外消旋-(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1019] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1020] (3S)-1-[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1021] (3S)-1-[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1022] 1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮;

[1023] [3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1024] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1025] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1026] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1027] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1028] [3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1029] [3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1030] [7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1031] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1032] [7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1033] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1034] [7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1035] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1036] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1037] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]

甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1038] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1039] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1040] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1041] [6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1042] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1043] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1044] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1045] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1046] [6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1047] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1048] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1049] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1050] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1051] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1052] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1053] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1054] [3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1055] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1056] (4S)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;

[1057] (4R)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮;

[1058] [3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1059] [3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1060] [3-[4-(3-叔丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1061] (3S)-1-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1062] (3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1063] (3S)-1-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1064] [6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1065] [6-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1066] [6-[[3-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1067] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1068] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1069] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1070] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1071] (3S)-1-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1072] (3S)-1-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1073] 外消旋-(1S,4R,5R)-2-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2-氮杂双环[2.1.1]己烷-5-甲酰胺;

[1074] (3S)-1-[3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1075] (3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1076] [6-[(5-甲基磺酰基-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-

1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1077] [3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1078] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1079] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1080] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1081] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1082] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1083] [3-[4-(3,5-二异丙基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1084] [3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1085] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1086] [6-[(3-氟-5-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1087] [6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1088] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1089] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1090] [3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1091] [6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1092] [7-[甲基-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1093] [6-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1094] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1095] [6-(4-甲基磺酰基苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1096] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1097] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1098] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1099] [7-(5-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1100] [3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1101] [3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1102] 2-甲氧基-4-[[2-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲腈;

[1103] [3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1104] [3-[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1105] [3-(4-环丙基-2-氟-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1106] [3-(4-氯-3-环丙基-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1107] [3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1108] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1109] (3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1110] (3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1111] (3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1112] (3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1113] (3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1114] (3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1115] [6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三

唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1116] [6-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1117] [6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1118] (3S)-1-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1119] [6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1120] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1121] 3-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苯甲腈;

[1122] 4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[1123] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1124] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1125] [6-[(4-环丙基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1126] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1127] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1128] [6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1129] [6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1130] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1131] [6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1132] [3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1133] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1134] [3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1135] [7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1136] [7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1137] [3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1138] [3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1139] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1140] [3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1141] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1142] (3S)-1-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1143] [4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1144] (3S)-1-[4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1145] [4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1146] (3S)-1-[4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1147] [3-[3-(5-环丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1148] [3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1149] [4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1150] [4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1151] (3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1152] (3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1153] 5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;

[1154] [4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1155] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]甲酮;

[1156] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1157] [4-(5-氯噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1158] 4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯磺酰胺;

[1159] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1160] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1161] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]磺酰基苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1162] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1163] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1164] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1165] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮;

[1166] [6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1167] [6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1168] [6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1169] [6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1170] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1171] 4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[1172] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1173] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1174] [3-[4-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三

唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1175] [4-[(3-氯-5-甲基磺酰基-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1176] 5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[1177] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1178] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1179] 4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;

[1180] [4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1181] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[1182] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮;

[1183] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]-1-哌啶基]甲酮;

[1184] [4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1185] [4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1186] [3-(3-异丁基-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1187] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1188] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1189] N'-[2-[3-[1-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰基]环丙烷甲酰肼;

[1190] [4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1191] (3S)-1-[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1192] (3S)-1-[3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1193] 2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲腈;

[1194] (3S)-1-[2-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1195] 2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲酰胺;

[1196] (3S)-1-[3-[3-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1197] (3S)-1-[2-[(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1198] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1199] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1200] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1201] [3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1202] [3-[3-(4-甲基磺酰基苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1203] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1204] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1205] [6-[[3-(甲基亚氨磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1206] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1207] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-基]甲酮;

[1208] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1209] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1210] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1211] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1212] [外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮;

[1213] [3-[4-[2-(甲基亚氨磺酰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-

(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1214] [3-[(8R)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1215] [3-[(8S)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1216] [3-[3-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1217] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1218] [(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]甲酮;

[1219] [4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1220] [4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1221] [4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1222] 4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[1223] 5-氟-2-[3-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲腈;

[1224] [3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1225] [6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1226] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1227] [3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1228] [6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1229] 5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[1230] [6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1231] [6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1232] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]甲酮;

[1233] (3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1234] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1235] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1236] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1237] 5-[[2-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[1238] (3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1239] (3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1240] (3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1241] (3S)-1-[6-[[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1242] (3S)-1-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1243] 5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

[1244] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1245] [(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1246] 外消旋-(3S)-1-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1247] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1248] [(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;

[1249] [6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1250] [(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮;和

[1251] [6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-

[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮。

[1252] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其选自:

[1253] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1254] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1255] 1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1256] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1257] (+)-或(-)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1258] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1259] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1260] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1261] [3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1262] [3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1263] (-)-或(+)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮;

[1264] (+)-或(-)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺;

[1265] (+)-或(-)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;

[1266] (-)-或(+)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮;和

[1267] 4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮。

[1268] 在一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物的药用盐,尤其是盐酸盐。在另一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物作为游离碱。

[1269] 在一些实施例中,式(I)化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子代替而被同位素标记。此类同位素标记(即,放射性标记)的式(I)化合物被认为在本公开的范围内。可以掺入式(I)化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于^{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和^{125}I。某些同位素标记的式(I)化合物(例如,包含放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)对此特别有用,因为它们容易掺入并且检测手段是现成的。例如,式(I)化合物可以富含1、2、5、10、25、50、75、90、95或99%的给定同位素。

[1270] 用较重的同位素诸如氘(即,^{2}H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如,体内半衰期增加或所需剂量减少)而带来的某些治疗优势。

[1271] 用正电子发射同位素(诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代可以用于检查底物受体占用的正电子发射断层扫描(PET)研究。同位素标记的式(I)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于如以下所陈述的实例中所述的那些方法使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[1272] 制备过程

[1273] 本发明的式(I)化合物的制备可按照顺序或并发合成路线进行。本发明的合成如以下总体方案所示。执行反应和纯化所得产物所需的技能对于本领域的技术人员是已知的。除非指明是相反情况,否则以下方法说明中所用的取代基和指数具有本文所提供的含义。

[1274] 如果起始材料、中间体或式(I)化合物中的一者含有在一或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的一个或多个官能团,则可在施加本领域中众所周知的方法的关键步骤之前引入适当的保护基团(如T.W.Greene和P.G.M.Wutts的“Protective Groups in Organic Chemistry”第5版,2014,John Wiley&Sons,N.Y.中所述)。此类保护基可在合成的后期使用文献中所述的标准方法去除。

[1275] 如果起始材料或中间体含有立体异构中心,则式(I)化合物可以非对映体或对映体的混合物的形式获得,它们可通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)来分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。同样可分离含有立体异构中心的起始物质和中间体,以提供非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体。在式(I)化合物的合成中使用此类非对映异构体/对映异构体富集的起始材料和中间体通常将产生相应的式(I)的非对映异构体/对映异构体富集的化合物。

[1276] 本领域的技术人员将认识到,在式(I)化合物的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基策略”,其允许每次裂解多个保护基而不影响分子中的其他保护基。正交保护的原理是本领域中众所周知的,并且也已经见诸文献报道(例如,Barany和R.B.Merrifield,J.Am.Chem.Soc.1977,99,7363;H.Waldmann等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1996,35,2056)。

[1277] 本领域的技术人员将认识到,反应顺序可根据中间体的反应性和性质而变化。

[1278] 更详细地,式(I)化合物可以通过以下给出的方法、通过实例中给出的方法或通过类似方法来制造。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。同样,有关文献中报道的影响所述反应的反应条件,参见例如:Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第2版,Richard C.Larock.John Wiley&Sons,New York,NY.1999。在存在或不存在溶剂的情况下进行反应都很方便。对所用溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的试剂没有不利影

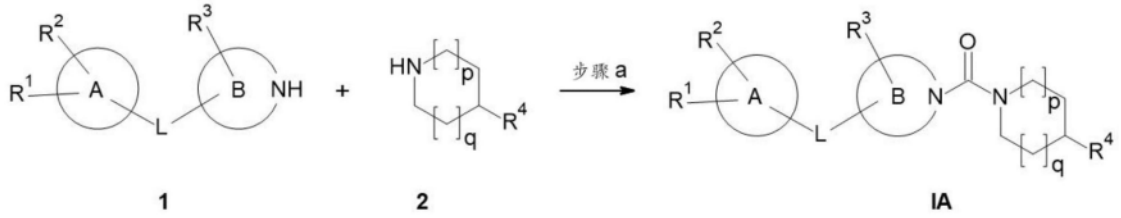
响并且至少在一定程度上可以溶解试剂即可。所描述的反应可以在很宽的温度范围内发生,并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。可以方便地在-78℃至回流的温度范围内执行上述反应。反应所需的时间还可在很大范围内变化,这取决于许多因素,特别是反应温度和试剂的性质。但是,通常需要0.5小时至几天的时间以得到所述的中间体和化合物。反应顺序不限于方案中显示的顺序,但是,根据起始物质及其相应的反应性不同,可自由改变反应步骤的顺序。

[1279] 如果起始原料或中间体无法商购获得,或者其合成未见诸文献报道,则可以采用类似于接近的类似物的现有制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[1280] 以下缩写用于本文本:

[1281] AcOH=乙酸,ACN=乙腈,Bn=苄基,Boc=叔丁氧基羰基,CAS RN=化学文摘登记号,Cbz=苄氧基羰基,CPME=环戊基甲醚,Cs_2CO_3=碳酸铯,CO=一氧化碳,CuCl=氯化亚铜(I),CuCN=氰化亚铜(I),CuI=碘化亚铜(I),DAST=(二乙基氨基)三氟化硫,DCM=DCM,DBU=1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯,DEA=二乙胺,DEAD=偶氮二甲酸二乙酯,DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯,DMAP=4-二甲基氨基吡啶,DME=二甲氧基乙烷,DMEDA=N,N'-二甲基-1,2-乙二胺,DMF=N,N-二甲基甲酰胺,DIPEA=N,N-二异丙基乙胺,dppf=1,1-双(二苯基膦基)二茂铁,EDC.HCl=N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,EI=电子轰击,ESI=电喷雾电离,EtOAc=乙酸乙酯,EtOH=乙醇,h=小时,FA=甲酸,H_2O=水,H_2SO_4=硫酸,HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐,HBTU=O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐,HCl=氯化氢,HOBt=1-羟基-1H-苯并三唑;HPLC=高效液相层析,iPrMgCl=异丙基氯化镁,I_2=碘,IPA=2-丙醇,ISP=离子喷雾正(模式),ISN=离子喷雾负(模式),K_2CO_3=碳酸钾,$KHCO_3$=碳酸氢钾,KI=碘化钾,KOtBu=叔丁醇钾,KOH=氢氧化钾,K_3PO_4=磷酸三钾,$LiAlH_4$或LAH=氢化铝锂,LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)氨基锂,LiOH=氢氧化锂,mCPBA=间氯过氧苯甲酸,$MgSO_4$=硫酸镁,min=分钟,mL=毫升,MPLC=中压液相层析,MS=质谱,MTBE=甲基叔丁基醚,nBuLi=正丁基锂,$NaBH_3CN$=氰基硼氢化钠,NaH=氢化钠,$NaHCO_3$=碳酸氢钠,$NaNO_2$=亚硝酸钠,$NaBH(OAc)_3$=三乙酰氧基硼氢化钠,NaOH=氢氧化钠,Na_2CO_3=碳酸钠,Na_2SO_4=硫酸钠,$Na_2S_2O_3$=硫代硫酸钠,NBS=N-溴代琥珀酰亚胺,nBuLi=正丁基锂,NEt_3=三乙胺(TEA),NH_4Cl=氯化铵,NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮,OAc=乙酰氧基,T_3P=丙基膦酸酐,PE=石油醚,PG=保护基团,Pd-C=活性炭载钯,$PdCl_2(dppf)$-DCM=1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)DCM络合物,$Pd_2(dba)_3$=三(二亚苄基丙酮)二钯(0),$Pd(OAc)_2$=乙酸钯(II),$Pd(OH)_2$=氢氧化钯,$Pd(PPh_3)_4$=四(三苯基膦)钯(0),PTSA=对甲苯磺酸,R=任何基团,RT=室温,SFC=超临界流体色谱,S-PHOS=2-双环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯,TBAI=碘化四丁基铵,TBME=甲基叔丁基醚,TEA=三乙胺,TFA=三氟乙酸,THF=四氢呋喃,TMEDA=N,N,N',N'-四甲基乙二胺,$ZnCl_2$=氯化锌,Hal=卤素。

[1282] 其中A、B、L、R^1、R^2、R^3、R^4、p和q如本文所述的式IA化合物可类似于文献程序和/或如例如方案1中所述合成。

[1283] 

1 2 IA

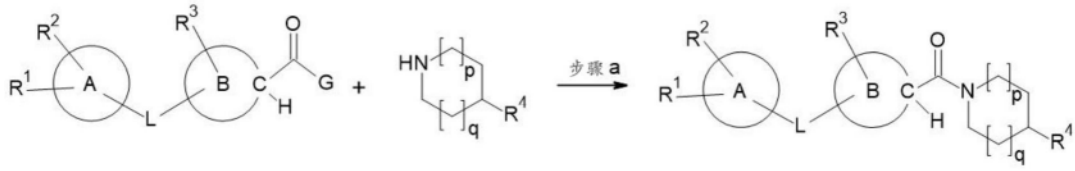
[1284] 方案1

[1285] 因此,在脲形成剂诸如碳酸双(三氯甲基)酯的存在下,使用合适的碱和溶剂诸如DCM中的碳酸氢钠,使化合物1与中间体2反应,以得到式IA化合物(步骤a)。进一步的,脲形成剂包括但不限于光气、氯甲酸三氯甲酯、碳酸(4-硝基苯基)酯、1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)或1,1'-羰基二咪唑。文献中广泛描述了此类反应以及这些试剂的使用(例如,G.Sartori等人,Green Chemistry 2000,2,140)。本领域的技术人员将认识到,由于中间形成的氨基甲酰氯的反应性和稳定性以及为避免通过以下方式形成不希望的对称脲副产物,添加试剂的顺序在此类反应中可能很重要。

[1286] 式IA化合物可以非对映体或对映体的混合物的形式获得,它们可通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)来分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。

[1287] 在R^4为含有可以被烷基化的氮原子的5元杂芳族系统的情况下,化合物IA可以使用碱(诸如Na_2CO_3、K_2CO_3、NaH或KotBu)在合适的溶剂(诸如THF或DMF)中与合适的烷基化剂(诸如碘甲烷)反应,以得到化合物IA。

[1288] 其中A、B、L、R^1、R^2、R^3、R^4、p和q如本文所述的式IB化合物可类似于文献程序和/或如例如方案2中所述合成。

[1289] 

3a (G=OH)
3b (G=Cl)
2 IB

[1290] 方案2

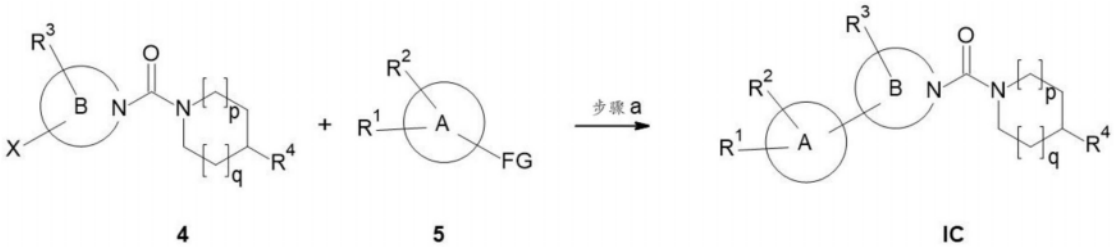
[1291] 因此,中间体2可以与羧酸3a(G=OH)的活化形式偶联或替代地与羧酸酰氯3b(G=Cl)偶联,以提供化合物IB(步骤a)。这种类型的与羧酸的酰胺偶联在文献中广泛描述并且可以通过任选地在碱(例如TEA、DIPEA(Huenig氏碱)或DMAP)的存在下,使用偶联试剂诸如CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、T3P或向山试剂(Mukaiyama T.Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1979,18,707)在合适的溶剂(例如DMF、DMA、DCM或二噁烷)中完成。可替代地,羧酸3a可以通过用例如亚硫酰氯或草酰氯处理,无溶剂或任选地在溶剂(例如DCM)中转化为其酰氯3b。在适当的溶剂(诸如DCM或DMF)和碱(例如TEA、Huenig氏碱、吡啶、DMAP或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂)中,在从0℃到该溶剂或溶剂混合物回流温度的温度范围内,酰氯与中间体1的后续反应得到化合物IB(步骤a)。

[1292] 式IB化合物可以非对映体或对映体的混合物的形式获得,它们可通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)来分离。外消旋化合物可例如通过非

对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。

[1293] 在R^4为含有可以被烷基化的氮原子的5元杂芳族系统的情况下,化合物IB使用碱(诸如Na_2CO_3、K_2CO_3、NaH或KotBu)与合适的烷基化剂(诸如碘甲烷)反应,以得到化合物IB。

[1294] 其中A、B、R^1、R^2、R^3、R^4、p和q如本文所述的式IC化合物可类似于文献程序和/或如例如方案3中所述合成。

[1295] 

4 5 IC

[1296] 方案3

[1297] 因此,中间体4(可商购获得或通过本领域已知的方法制备,其中X为溴或碘)可以与中间体5(可商购获得或通过本领域已知的方法制备)进行交叉偶联反应(诸如Suzuki、Buchwald-Hartwig、Negishi、Heck、Stille或Sonogashira偶联反应)。

[1298] 例如,中间体4可以与中间体5(其中FG表示芳基或杂芳基硼酸(FG=B(OH)2)或硼酸酯(FG=例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(频哪醇)酯))(可商购获得或使用例如在Dennis G.Hall(编辑)的“Boronic Acids-Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine”第1版,2005,John Wiley&Sons,New York所述的文献程序制备)使用合适的催化剂(例如二氯[1,1`-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)DCM加合物、四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)与三苯基膦)在适当的溶剂(例如二噁烷、二甲氧基乙烷、水、甲苯、DMF或其混合物)和合适的碱(例如,Na2CO3、NaHCO3、KF、K2CO3或TEA)中在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下反应,以得到化合物IC(步骤a)。这种类型的Suzuki反应在文献中广泛描述(例如A.Suzuki,Pure Appl.Chem.1991,63,419-422;A.Suzuki,N.Miyaura,Chem.Rev.1995,95,2457-2483;A.Suzuki,J.Organomet.Chem.1999,576,147-168;V.Polshettiwar等人,Chem.Sus.Chem.2010,3,502-522)并且为本领域技术人员所熟知。可替代地,芳基-或杂芳基-三氟硼酸盐19c(FG=BF3)可以用于交叉偶联反应中(应用钯催化剂(诸如例如四(三苯基膦)-钯(0)、乙酸钯(II)或二氯[1,1`-双(二苯基膦基)二茂铁]-钯(II)DCM加合物),在合适的碱(诸如碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在溶剂(诸如甲苯、THF、二噁烷、水或其混合物)中,在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下)(步骤a)。

[1299] 例如,中间体4可以与中间体5(其中FG为Sn(烷基)$_3$并且烷基为优选的正丁基或甲基)使用合适的催化剂和溶剂(诸如例如在DMF中的四(三苯基膦)-钯(0))在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下反应,以提供中间体10(步骤a)。这种类型的Stille反应在本领域中是众所周知的并且在文献中有描述,例如Org.React.1997,50,1-652,ACS Catal.2015,5,3040-3053。

[1300] 例如,中间体4可以与中间体5(其中FG为ZnHal和Hal优选地为溴或碘,其可商购获得或通过文献方法制备)使用适当的催化剂和溶剂系统(诸如例如[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)和在DMA中的碘化亚铜(I)或在THF或DMF中的四(三苯基膦)钯(0))在室

温与溶剂的沸点之间的温度下反应,以提供中间体10(步骤a)。这种类型的Negishi反应在本领域中是众所周知的并且也在文献中有描述,例如Org.Lett.,2005,7,4871,ACS Catal.2016,6,1540-1552.Acc.Chem.Res.1982,15,第340-348页。替代地,中间体10可以通过应用文献方法来制备:首先将中间体8(其中X为例如碘)转化为相应的锌物质(例如,8与Zn粉在氯三甲基甲硅烷和1,2-二溴乙烷存在下在合适的溶剂诸如DMA中反应),并使该锌物质与芳基-或杂芳基溴化物或碘化物在前述条件下进行后续偶联。

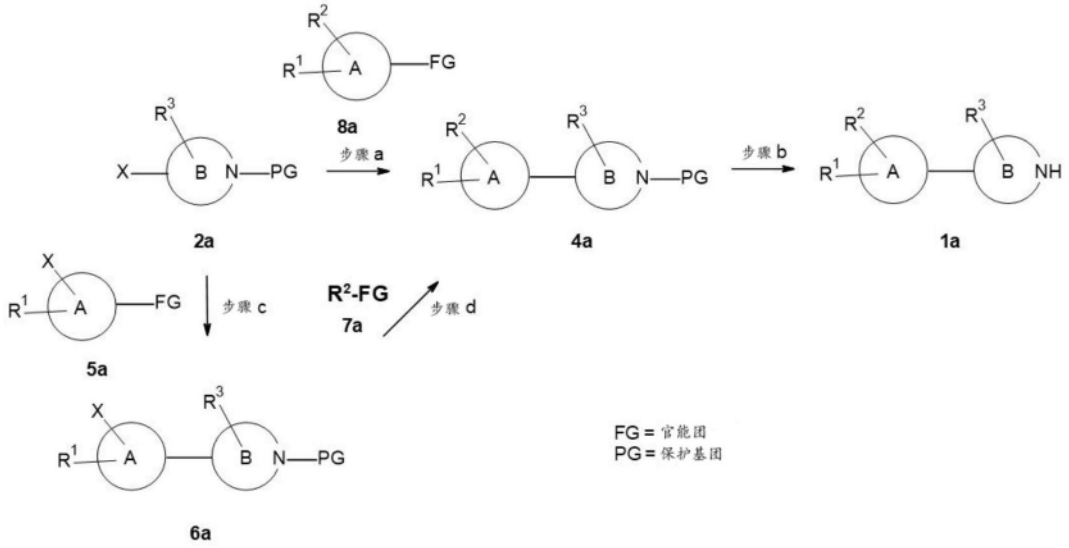
[1301] 可替代地,中间体4(其中X优选地为溴)可以与芳基溴化物或杂芳基溴化物5(其中FG表示溴)进行交叉亲电偶联,该反应在420nm蓝光灯照射下,使用适当的光催化剂(诸如$[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$([4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐))、镍催化剂(如$NiCl_2$ glyme(二氯(二甲氧基乙烷)镍)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基和三(三甲基甲硅烷基)硅烷)在合适的碱诸如无水碳酸钠的存在下在溶剂(如DME)中进行。这种类型的反应在文献中有描述,例如J.Am.Chem.Soc.2016,138,8084(步骤a)。

[1302] 可替代地,中间体4(其中X为碘、溴、氯或OTf)可以应用之前描述的交叉偶联方法中的一种方法与中间体5(其中FG表示官能团,诸如R-C=C-H或R-C≡C-H)反应,以提供化合物IC(步骤a)。

[1303] 式IC化合物可以非对映体或对映体的混合物的形式获得,它们可通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)来分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。

[1304] 在R^4为含有可以被烷基化的氮原子的5元杂芳族系统的情况下,化合物IC使用碱(诸如Na_2CO_3、K_2CO_3、NaH或KotBu)与合适的烷基化剂(诸如碘甲烷)反应,以得到化合物IC。

[1305] 在一些实施例中,中间体1是1a型中间体。中间体1a(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域已知的方法并且如方案4中概述的一般合成程序所示例的进行制备。

[1306] 

[1307] 方案4

[1308] 中间体2a(可商购获得或通过本领域已知的方法制备,其中PG表示合适的保护基团且X是溴或碘)与化合物8a(可商购获得或通过本领域已知的方法制备,其中FG表示合适

的官能团(诸如例如氯、溴、碘、-OSO_2烷基(例如甲磺酸酯(甲基磺酸))、-OSO_2氟烷基(例如三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸))或-OSO_2芳基(例如甲苯磺酸酯(对甲苯磺酸)))进行交叉偶联反应(诸如Negishi、Heck、Stille、Suzuki、Sonogashira或Buchwald-Hartwig偶联反应)。这种类型的反应在文献中广泛描述并且为本领域技术人员所熟知(步骤a)。

[1309] 例如,中间体2a(其中X优选地为溴或碘)可以与中间体8a(其中FG表示官能团,诸如硼酸(FG=$B(OH)_2$)或硼酸酯(FG=例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(频哪醇)酯))(可商购获得或使用例如在Dennis G.Hall(编辑)的"Boronic Acids-Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine"第1版,2005,John Wiley&Sons,New York所述的文献程序制备)使用合适的催化剂(例如二氯[1,1`-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)DCM加合物、四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)与三苯基膦)在适当的溶剂(例如二噁烷、二甲氧基乙烷、水、甲苯、DMF或其混合物)和合适的碱(例如,Na_2CO_3、$NaHCO_3$、KF、K_2CO_3或TEA)中在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下反应,以得到中间体4a(步骤a)。这种类型的Suzuki反应在文献中广泛描述(例如A.Suzuki,Pure Appl.Chem.1991,63,419-422;A.Suzuki,N.Miyaura,Chem.Rev.1995,95,2457-2483;A.Suzuki,J.Organomet.Chem.1999,576,147-168;V.Polshettiwar等人,Chem.Sus.Chem.2010,3,502-522)并且为本领域技术人员所熟知。可替代地,中间体8a(其中FG表示官能团,诸如三氟硼酸盐(FG=BF_3))可用于交叉偶联反应中(应用钯催化剂(诸如例如四(三苯基膦)-钯(0)、乙酸钯(II)或二氯[1,1`-双(二苯基膦基)二茂铁]-钯(II)DCM加合物),在合适的碱(诸如碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在溶剂(诸如甲苯、THF、二噁烷、水或其混合物)中,在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下)(步骤a)。

[1310] 可替代地,中间体2a可以与中间体8a(其中FG表示官能团,诸如锡烷,其中FG为Sn(烷基)$_3$并且烷基为优选的正丁基或甲基)使用合适的催化剂和溶剂(诸如例如在DMF中的四(三苯基膦)-钯(0))在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下反应,以提供中间体4a(步骤a)。这种类型的Stille反应在本领域中是众所周知的并且在文献中有描述,例如Org.React.1997,50,1-652,ACS Catal.2015,5,3040-3053。

[1311] 此外,中间体2a可以与中间体8a(其中FG表示官能团,诸如卤化锌(FG=ZnHal和Hal,优选地Br或I),其可商购获得或通过文献方法制备)使用适当的催化剂和溶剂系统(诸如例如[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)和在DMA中的碘化亚铜(I)或在THF或DMF中的四(三苯基膦)钯(0))在室温与溶剂的沸点之间的温度下反应,以提供中间体4a(步骤a)。这种类型的Negishi反应在本领域中是众所周知的并且也在文献中有描述,例如Org.Lett.,2005,7,4871,ACS Catal.2016,6,1540-1552.Acc.Chem.Res.1982,15,第340-348页。可替代地,中间体10可以通过以下方法来制备:应用文献方法首先将中间体2a(其中X为例如碘)转化为相应的锌物质(例如,2a与Zn粉在氯三甲基甲硅烷和1,2-二溴乙烷的存在下在合适的溶剂诸如DMA中反应),并且使锌物质与芳基-或杂芳基-溴化物或碘化物在前述条件下进行后续偶联。

[1312] 可替代地,中间体2a(其中X优选地为溴)可以与中间体8a(其中FG表示官能团,诸如溴(FG=Br))进行交叉亲电偶联,该反应在420nm蓝光灯照射下,使用适当的光催化剂(诸如[Ir{dF(CF_3)ppy}$_2$(dtbpy)]PF_6([4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐))、镍催化剂(如

$NiCl_2$ glyme(二氯(二甲氧基乙烷)镍)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基和三(三甲基甲硅烷基)硅烷)在合适的碱诸如无水碳酸钠的存在下在溶剂(如DME)中进行。这种类型的反应在文献中有描述,例如J.Am.Chem.Soc.2016,138,8084(步骤a)。

[1313] 此外,中间体2a(其中X优选地是碘)可以与芳基硼酸8a(FG=$B(OH)_2$)使用合适的镍催化剂(诸如碘化镍(II))在外消旋-(1R,2R)-2-氨基环已烷-1-醇和合适的碱(诸如双(三甲基甲硅烷基)氨基钠)的存在下在适当的溶剂(如iPrOH、二噁烷、THF或DME,优选地iPrOH)中在室温与溶剂的沸点之间的温度下任选地应用微波加热进行Suzuki-Miyaura交叉偶联反应,以得到中间体4a。这种类型的反应在文献中有描述,例如ChemistrySelect.2017,2,8841(步骤a)。

[1314] 可替代地,中间体2a可以使用合适的催化剂和溶剂(诸如例如在叔丁醇或1,4-二噁烷中的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物和X-Phos或双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘和乙酸钯(II))和合适的碱(诸如Cs2CO3或KOtBu)在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下与中间体8a(其中FG表示官能团,诸如胺)反应,以提供中间体4a(步骤a)。这种类型的Buchwald Hartwig反应在本领域中是众所周知的并且在文献中有描述,例如Angewandte Chemie.2019,58,17118-17129。

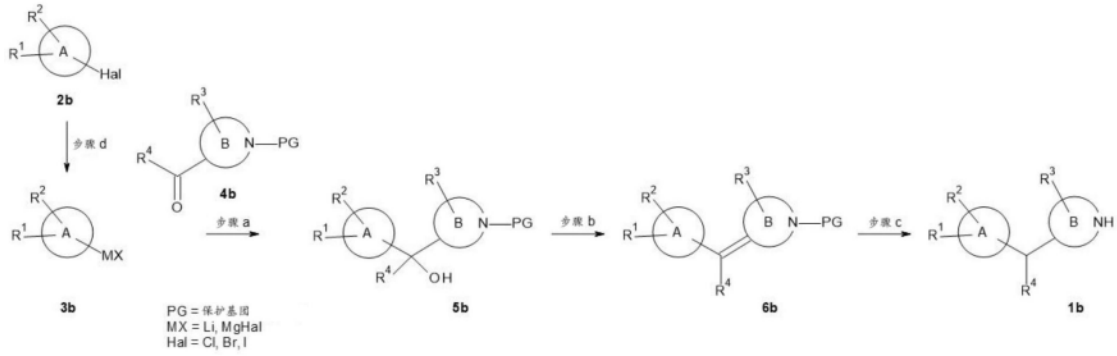
[1315] 例如,中间体2a(其中X优选地为溴或碘)可以与中间体5a(其中FG表示官能团,诸如硼酸(FG=$B(OH)_2$)或硼酸酯(FG=例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(频哪醇)酯)并且X=F)(可商购获得或使用例如在Dennis G.Hall(编辑)的"Boronic Acids-Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine"第1版,2005,John Wiley&Sons,New York所述的文献程序制备)使用合适的催化剂(例如二氯[1,1`-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)DCM加合物、四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)与三苯基膦)在适当的溶剂(例如二噁烷、二甲氧基乙烷、水、甲苯、DMF或其混合物)和合适的碱(例如,Na_2CO_3、$NaHCO_3$、KF、K_2CO_3或TEA)中在室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下反应,以得到中间体6a(步骤c)。这种类型的Suzuki反应在文献中广泛描述(例如A.Suzuki,Pure Appl.Chem.1991,63,419-422;A.Suzuki,N.Miyaura,Chem.Rev.1995,95,2457-2483;A.Suzuki,J.Organomet.Chem.1999,576,147-168;V.Polshettiwar等人,Chem.Sus.Chem.2010,3,502-522)并且为本领域技术人员所熟知。

[1316] 中间体6a可以在亲核取代条件下在适当的溶剂(如DMSO)中在0℃与100℃之间的温度下与中间体7a(其中FG=S^-Na^+和R2=Me)反应,以得到化合物4a(步骤d)。

[1317] 可替代地,以此类方式获得的4a的中间体可以使用反应物(诸如间氯过氧苯甲酸)在适当的溶剂(诸如DCM)中在0℃与25℃之间的温度下进行氧化,以得到化合物4a。

[1318] 从中间体4a(其中PG表示保护基团,诸如叔丁氧基羰基(BOC))中去除保护基团可以使用本领域众所周知的方法和如以下文献所述的方法来执行(参见T.W.Greene和P.G.M.Wutts的"Protective Groups in Organic Chemistry",第5版,2014,John Wiley&Sons,New York),例如,使用在溶剂(如DCM、1,4-二噁烷或THF)中的TFA或盐酸(优选地在室温下),或在溶剂(如EtOAc)中的4-甲基苯磺酸水合物(优选地在升高的温度下),提供中间体1a(步骤b)。

[1319] 在一些实施例中,中间体1是1b型中间体。中间体1b(其中R^1、R^2、R^3、R^4、A和B如本文所述)可以通过由方案5中概述的一般合成程序所示例的多种条件进行制备。

[1320] 

[1321] 方案5

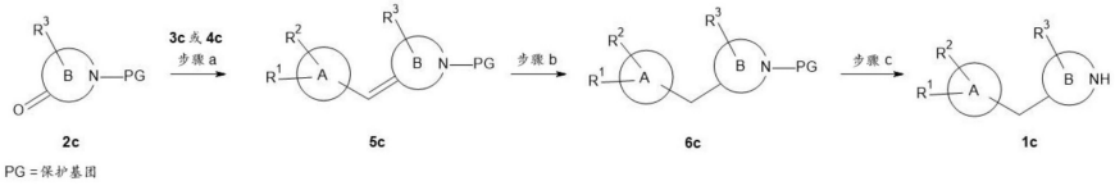
[1322] 将3b型的有机金属化合物(其中MX为例如Li或MgCl、MgBr或MgI)添加至中间体4b(其中PG为合适的保护基团,例如,Boc基团),提供中间体5b(步骤a)。这种类型的反应在本领域中是众所周知的并且在文献中有描述(J.Med.Chem.1989,32(1),105,J.Med.Chem.2014,57(4),1543,Bioorg.Med.Chem Lett.2015,25(13),2720)。在化合物3b(其中MX=MgHal,其中Hal为Cl、Br或I(格氏试剂))不可商购获得的情况下,它们可例如通过相应的芳基卤化物或杂芳基卤化物2b与镁在合适的溶剂诸如THF中,任选地在催化量的碘的存在下在从0℃到该溶剂沸点的温度范围内反应来制备(步骤d)。可替代地,可以使用LiHMDS或n-BuLi(优选地n-BuLi)在溶剂如THF、乙醚、正戊烷、正己烷或其混合物(优选地THF)中的溶液,并且在介于-20℃与-78℃之间的温度范围内(优选地在-78℃下),与芳基卤化物或杂芳基卤化物2b进行锂卤素交换反应,以生成相应的锂化芳基或锂化杂芳基中间体(M=Li)。将原位制备的锂化芳基或杂芳基中间体亲核加成到4b型酮(其中PG为合适的保护基团,诸如Boc基团),在溶剂(诸如THF)中,并且优选地在-78℃的温度下得到相应的叔醇5b(步骤a)。

[1323] 随后使用酸性条件(诸如在二噁烷中的4M HCl)在溶剂(如MeOH,或优选地在DCM中的TFA)中进行中间体5b中叔羟基基团的消除,任选地伴随酸不稳定保护基团(例如Boc保护基团)的去除,得到相应的烯烃中间体6b(步骤b)。

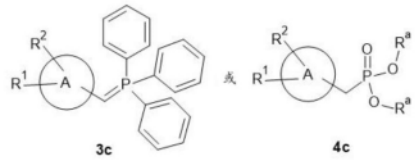
[1324] 在溶剂(如THF、MeOH、EtOH、EtOAc或其混合物,优选地在THF中的Pd/C)中,在例如氢气的大气压下,使用催化剂(诸如$Pd(OH)_2$或Pd/C)对烯烃6b进行多相催化氢化得到1b型中间体(步骤c)。

[1325] 中间体4b为可商购获得的和/或可以类似于以下文献中描述的方法进行制备,例如Bioorg.Med.Chem.Lett.2011,21(18),5191,WO2012/155199,WO2016/180536,Bioorg.Med.Chem.Lett.2008,18(18),5087,WO2007/117557,J.Am.Chem.Soc.2017,139(33),11353,J.Med.Chem.2017,60(13),5507。

[1326] 在一些实施例中,中间体1是1c型中间体。中间体1c(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域众所周知的方法并且如方案6中所概述的一般合成程序所示例的进行制备。



[1327]



[1328] 方案6

[1329] 可商购获得或通过本领域中已知的方法进行制备的酮2c(其中PG为合适的保护基团)可例如在合适的溶剂诸如例如THF、甲基-THF或DMSO中与3c型的次烷基三苯基膦烷进行Wittig反应,以得到中间体5c(步骤a)。膦烷3c可以通过在合适的溶剂诸如THF、二噁烷或甲基-THF中用合适的碱诸如BuLi、NaH或KOtBu处理相应的鏻盐来形成,并且可被分离或原位使用。鏻盐又很容易从芳基/杂芳基/杂环取代的烷基卤化物(其中卤化物为Cl、Br和碘)和三苯基膦在合适的溶剂诸如甲苯中获得。可应用加热以加速反应或推动反应完成(例如,H.J.Cristau,F.Plénat in PATAI'S Chemistry of Functional Groups,编辑:Frank R.Hartley,2006年8月,丛书主编:Prof.Saul Patai)。

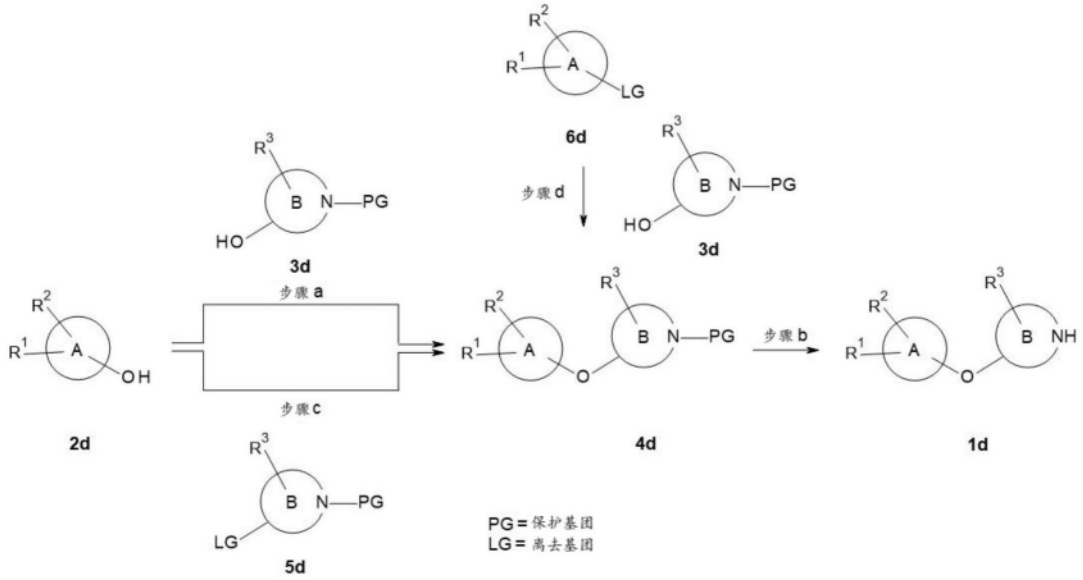
[1330] 可替代地,中间体5c可以使用Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)反应获得,该反应使用酮2c和膦酸酯4c,其中R^a为烷基,例如甲基或乙基。膦酸酯4c为原位的α-金属化使用合适的碱和溶剂,诸如THF中的NaH、nBuLi或KOtBu(步骤a)。膦酸酯4c很容易使用例如Arbuzov反应通过芳基/杂芳基/杂环卤化物(其中卤化物为Cl、Br和碘)与可商购获得的亚磷酸三烷酯的烷基化来制备(例如Chem.Rev.1984,84,577)。

[1331] 两种类型的烯烃化反应在文献中均有广泛描述(例如Current Org.Chem.2015,19(9),第744页;Chem.Rev.1989,89(4),863;Org.React.1977,25,73;Liebigs Ann./Recueil 1997,1283;Acc.Chem.Res.1983,16,411)。

[1332] 使用例如氢在合适的催化剂诸如炭载钯的存在下在适当的溶剂或溶剂混合物诸如EtOAc、MeOH或AcOH中还原中间体5c中的双键,以得到化合物6c(步骤b)。

[1333] 应用本领域已知的方法去除中间体6c中的保护基团(例如,在0℃至室温之间的温度下,使用TFA的DCM溶液或4M HCl的二噁烷溶液去除Boc基;在合适的溶剂诸如MeOH、EtOH、EtOAc或它们的混合物中存在合适的催化剂诸如活性炭负载的Pd或$Pd(OH)_2$的情况下使用氢气去除Cbz基团;以及例如以下文献所述:"Protective Groups in Organic Chemistry",出自T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第4版,2006,Wiley N.Y.),以提供中间体1c(步骤c)。

[1334] 在一些实施例中,中间体1是1d型中间体。中间体1d(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域众所周知的方法并且如方案7中所概述的一般合成程序所示例的进行制备。

[1335] 

[1336] 方案7

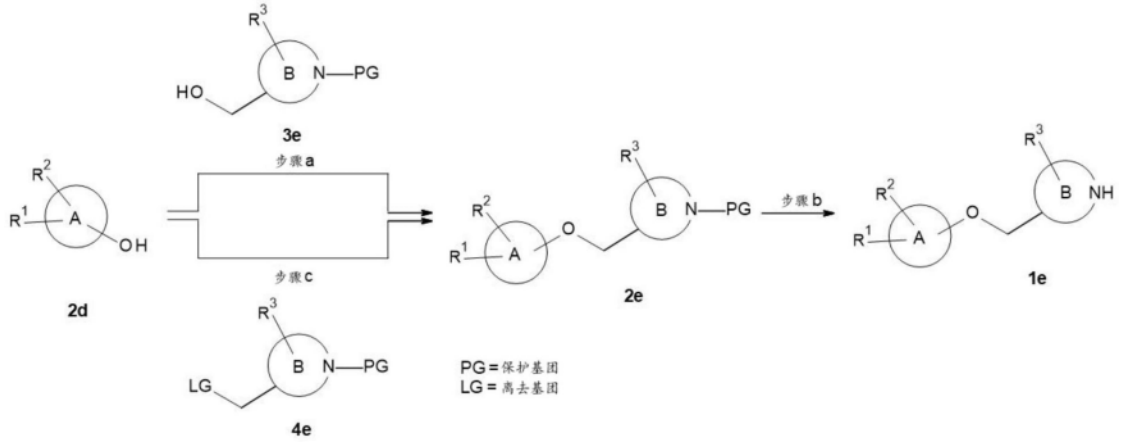
[1337] 2d型醇类可与中间体3d发生光延反应,其中PG是合适的保护基团,诸如Cbz、Boc或Bn,在合适的溶剂(诸如THF)中使用适当的膦(诸如三苯基膦)和二烷基偶氮二甲酸酯(诸如DEAD或DIAD)反应,以得到中间体4d(步骤a)。那种类型的光延反应在文献中广泛描述(例如,Org.Chem.Front.2015,2,739;Chem.Rev.2009,109(6),2551)。

[1338] 可替代地,中间体4d可由醇类2d制备,可用化合物5d使该醇类烷基化,其中LG为合适的离去基团诸如氯、溴、碘、OSO_2烷基(例如,甲基磺酸)、OSO_2氟烷基(例如,三氟甲磺酸)或OSO_2芳基(例如,对甲苯磺酸),该烷基化使用合适的碱诸如NaH或Cs2CO3在适当的溶剂(例如DMF或ACN)中在介于0℃与溶剂的沸腾温度之间的温度下进行(步骤c)。

[1339] 此外,中间体4d可以经由3d型醇类与化合物6d的烷基化在步骤c所述的条件下合成(步骤d)。

[1340] 应用文献方法和如例如方案4步骤b所述的方法去除中间体4d中的保护基团,以提供中间体1d(步骤b)。

[1341] 在一些实施例中,中间体1是1e型中间体。中间体1e(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过由方案8中概述的一般合成程序所示例的多种条件进行制备。

[1342] 

[1343] 方案8

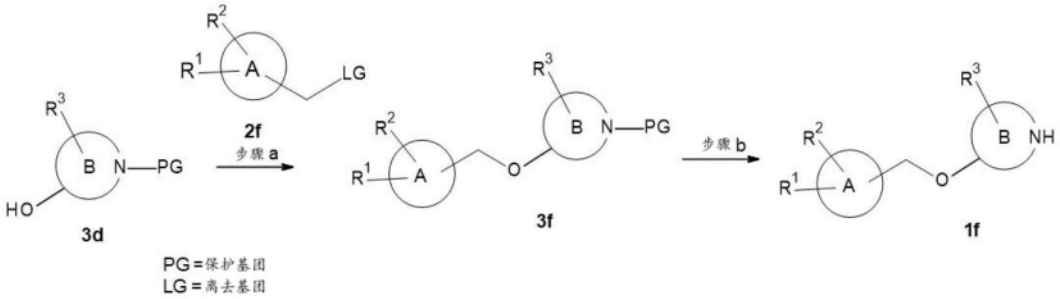
[1344] 2d型醇类可与中间体3e发生光延反应,其中PG是合适的保护基团,诸如Cbz、Boc或

Bn,在合适的溶剂(诸如THF、DCM或ACN)中使用适当的膦(诸如三苯基膦)和二烷基偶氮二甲酸酯(诸如DEAD或DIAD)反应,以得到中间体2e(步骤a)。那种类型的光延反应在文献中广泛描述(例如,Org.Chem.Front.2015,2,739;Chem.Rev.2009,109(6),2551)。

[1345] 应用文献方法和如例如方案4步骤b所述的方法去除中间体2e中的保护基团,以提供中间体1e(步骤b)。

[1346] 可替代地,中间体2e可由醇类2d制备,可用化合物4e使该醇类烷基化,其中LG为合适的离去基团诸如氯、溴、碘、OSO_2烷基(例如,甲基磺酸)、OSO_2氟烷基(例如,三氟甲磺酸)或OSO_2芳基(例如,对甲苯磺酸),该烷基化使用合适的碱诸如Cs_2CO_3、Huenig氏碱或NaH在适当的溶剂诸如DMF中在介于0℃与溶剂的沸腾温度之间的温度下进行(步骤c)。

[1347] 在一些实施例中,中间体1是1f型中间体。中间体1f(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域已知的方法并且如方案9中所概述的一般合成程序所示例的进行制备。

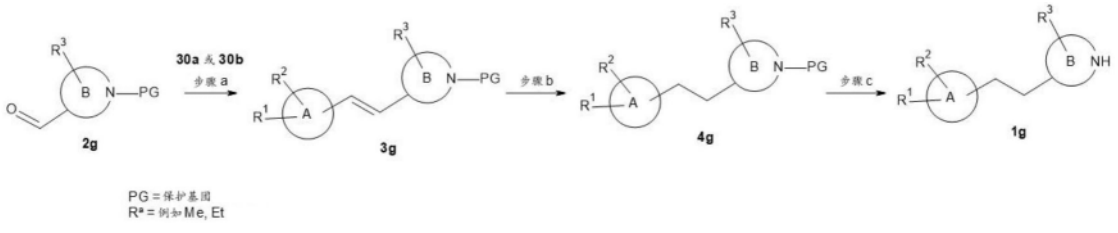
[1348] 

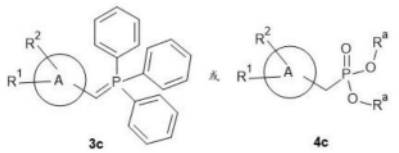
[1349] 方案9

[1350] 中间体3f可以由醇类3d(可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备,且其中PG为合适的保护基团诸如Cbz、Boc或Bn)通过与化合物2f(其中LG为合适的离去基团,诸如氯、溴、碘、OSO_2烷基(例如甲基磺酸)、OSO_2氟烷基(例如三氟甲磺酸)或OSO_2芳基(例如对甲苯磺酸))的烷基化来制备,该烷基化使用合适的碱(诸如氢化钠、Huenig氏碱或叔丁醇钾)在适当的溶剂(例如在DMF或THF)中在介于0℃与溶剂的沸腾温度之间的温度下进行(步骤a)。

[1351] 应用本领域中已知的方法去除中间体3f中的保护基团(例如,在0℃与室温之间的温度下,使用在DCM中的TFA去除Boc基团;在合适的溶剂诸如MeOH、EtOH、EtOAc或它们的混合物中存在合适的催化剂诸如活性炭负载的Pd或$Pd(OH)_2$的情况下使用氢气去除Cbz基团;以及如例如以下文献所述:“Protective Groups in Organic Chemistry”,出自T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第4版,2006,Wiley N.Y.),以提供中间体1f(步骤b)。

[1352] 在一些实施例中,中间体1为1g型中间体。1g型中间体(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域技术人员众所周知的方法并且如方案9中概述的一般合成程序所示例的进行制备。

[1353] 



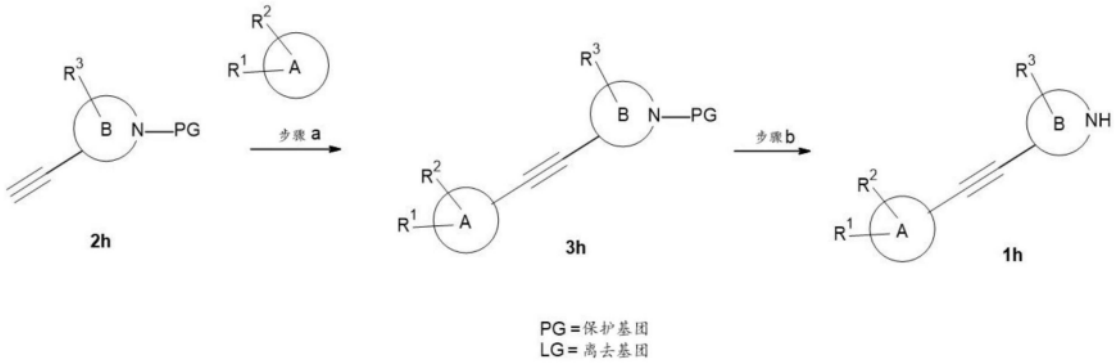
[1354] 方案9

[1355] 可商购获得或通过本领域已知的方法制备的醛2g可以分别使用3c型的次烷基三苯基膦烷和4c型膦酸酯使用例如方案6步骤a所述的条件进行Wittig反应或Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)反应,以得到中间体3g(步骤a)。

[1356] 应用文献条件或方案5步骤c或方案6步骤b所述的条件还原中间体3g中的双键,以得到化合物4g(步骤b)。

[1357] 应用本领域中已知的方法并且如方案4步骤b所概述从中间体4g去除保护基团,提供中间体1g(步骤c)。

[1358] 在另一实施例中,中间体1为1h型中间体。1h型中间体(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域众所周知的方法并且如方案10中所述的一般合成程序所示例的制备。

[1359] 

[1360] 方案10

[1361] 炔烃2h(可商购获得或通过本领域已知的方法制备,并且其中PG表示合适的保护基团,诸如例如Boc、Cbz或Bn保护基团)可以与芳基卤化物或杂芳基卤化物3h(其中LG优选地为Br、I或OTf)进行Sonogashira反应(例如Chem.Soc.Rev.2011,40,5084),并且该反应使用合适的催化剂(诸如Pd(OAc)2/PPh3、Pd(PPh3)4,优选地PdCh(PPh3)4)在Cui和适当的碱(诸如例如K2CO3、CS2CO3、DIPEA或优选地TEA)以及合适的溶剂(诸如例如THF、DMSO、DMF、NMP、CH3CN或二噁烷,优选地THF)的存在下并且在室温与100℃(优选地约65℃)之间的温度范围内进行,以得到中间体9(步骤a)。

[1362] 应用本领域已知的方法从中间体3h中去除保护基团

[1363] (例如,在0℃与室温之间的温度下,将Boc基团使用在DCM中的TFA或在二噁烷中的4M HCl

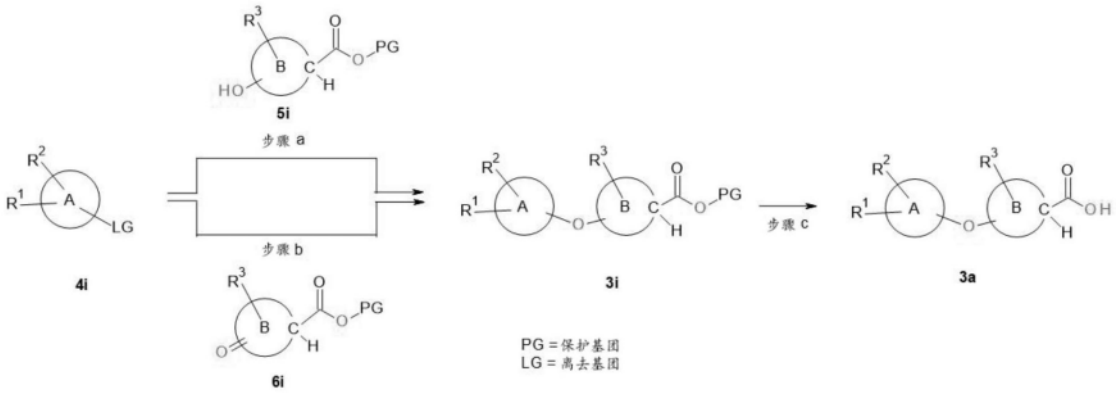
[1364] 进行去除;Cbz基团使用氢气在合适的催化剂诸如

[1365] 活性炭负载的Pd或Pd(OH)2的存在下在合适的溶剂诸如MeOH、EtOH、EtOAc或它们的混合物中

[1366] 进行去除;以及如例如以下文献所述:“Protective Groups in Organic Chemistry”,出自T.W.

[1367] Greene和P.G.M.Wuts,第4版,2006,Wiley N.Y.),以提供中间体1h(步骤b)。

[1368] 在一些实施例中,中间体3是3i型中间体。中间体3i(其中R^1、R^2、R^3、A和B如本文所述)可以通过本领域已知的方法并且如方案11中所概述的一般合成程序所示例的进行制备。

[1369] 

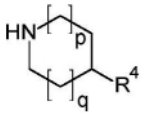
[1370] 中间体3i可以由醇类5i(可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备,且其中PG为合适的保护基团诸如甲基、乙基或叔丁基)通过与化合物4i(其中FG为合适的离去基团,诸如氯、溴、碘、OSO_2烷基(例如甲基磺酸)、OSO_2氟烷基(例如三氟甲磺酸)或OSO_2芳基(例如对甲苯磺酸))的烷基化来制备,该烷基化使用合适的碱(诸如氢化钠、Huenig氏碱或叔丁醇钾)在适当的溶剂(例如在DMF或THF)中在介于0℃与溶剂的沸腾温度之间的温度下进行(步骤a)。

[1371] 中间体3i可以由醛或酮6i(可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备,且其中PG为合适的保护基团诸如甲基、乙基或叔丁基)通过与化合物4i(其中FG为羟基基团)进行还原醚化来制备,该还原醚化使用合适的试剂(诸如例如Et3SiH和氯化铋(III))在适当的溶剂(例如在DCM)中在0℃与溶剂的沸腾温度之间的温度下进行,或使用如文献所述的条件(例如,Tetrahedron Letters中S.Hatakeyama所著,第35卷,第25期,第4367-4370页,1994)进行(步骤b)。

[1372] 应用本领域已知的方法从中间体3i去除保护基团(例如,在0℃与室温之间的温度下,使用在水和例如THF或1,4-二噁烷的混合物中的LiOH或NaOH去除甲基基团;使用在合适的溶剂诸如AcOH、DCM或它们的混合物中的合适的酸诸如HCl或TFA去除叔丁基基团;以及如例如以下文献所述:“Protective Groups in Organic Chemistry”,出自T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第4版,2006,Wiley N.Y.),以提供中间体3a(步骤c)。

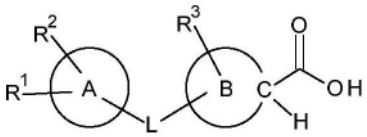
[1373] 在一个方面,本发明提供了一种制造本文所述的式(IA)或(IB)化合物的方法,该方法包括:

[1374] (a)使式2的胺,其中p、q和R^4如本文所述,

[1375] 

2

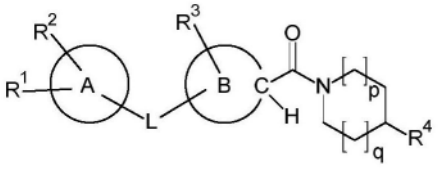
[1376] 与羧酸3a,其中L、A、B和R^1至R^3如本文所述

[1377] 

3a

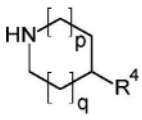
[1378] 在偶联试剂诸如CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、T_3P

[1379] 或向山试剂的存在下,以及任选地在碱诸如TEA、DIPEA(Huenig氏碱)或DMAP的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文所定义

[1380] 

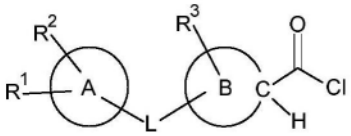
(IB);

或者(b)使式2的胺,其中p、q和R^4如本文所述,

[1381] 

2

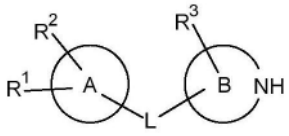
[1382] 与羧酸酰氯3b,其中L、A、B和R^1至R^3如本文所述

[1383] 

3b

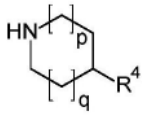
[1384] 在碱诸如TEA、Huenig氏碱、吡啶、DMAP或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的存在下反应,以形成所述式(IB)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文所定义;或者

[1385] c)使式1的第一胺,其中A、B、L和R^1至R^3如本文所述,

[1386] 

1

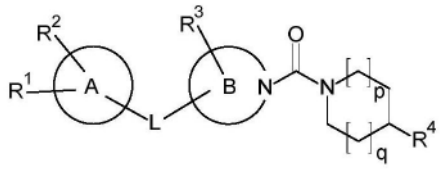
[1387] 与第二胺2,其中X、Y和Z如本文所述,

[1388] 

2

[1389] 在碱诸如碳酸氢钠以及脲形成剂诸如碳酸双(三氯甲基)酯、光气、氯甲酸三氯甲酯、碳酸(4-硝基苯基)酯或1,1'-羰基二咪唑存在下反应,以形成所述式(IA)化合物,其中A、B、L、p、q和R^1至R^4如本文

[1390] 所定义

[1391]  (IA)。

[1392] 在一个方面,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物,该化合物根据本文所述的方法中的任一方法进行制造。

[1393] MAGL抑制活性

[1394] 本发明的化合物为MAGL抑制剂。因此,在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的用途。

[1395] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其用于在抑制哺乳动物的MAGL的方法中使用。

[1396] 在另一方面,本发明提供了如本文中所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,该药物用于抑制哺乳动物的MAGL。

[1397] 在另一方面,本发明提供了用于抑制哺乳动物的MAGL的方法,该方法包括向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[1398] 通过在天然底物2-花生四烯酰甘油水解得到花生四烯酸后确定酶促活性,分析化合物对MAGL的抑制活性,然后可进行质谱分析。该测定在后文缩写为“2-AG测定”。

[1399] 2-AG测定在384孔测定板(PP,Greiner目录号784201)中进行,总体积为20μL。在聚丙烯板中,利用3倍稀释步骤在100% DMSO(VWR Chemicals 23500.297)中制备化合物稀释液,以使测定的最终浓度范围为12.5μM至0.8pM。将0.25μL化合物稀释液(100% DMSO)加入到测定缓冲液(50mM TRIS(GIBCO,15567-027)、1mM EDTA(Fluka,03690-100ml)、0.01%(v/v)Tween)中的9μL MAGL中。振摇后,将板在RT下孵育15min。加入10μL 2-花生四烯酰甘油的测定缓冲液溶液,以开始反应。该测定中的最终浓度为50pM MAGL和8μM 2-花生四烯酰甘油。振摇并在RT下孵育30分钟后,加入40μL含4μM d8-花生四烯酸的乙腈淬灭反应。利用在线SPE系统(Agilent Rapidfire)与三重四极杆质谱仪(Agilent 6460)联用系统跟踪花生四烯酸的含量。在乙腈/水液体位置中,使用C18 SPE小柱(G9205A)。质谱仪在负电喷雾模式下操作,花生四烯酸的质量离子对为303.1→259.1,d8-花生四烯酸的质量离子对为311.1→267.0。基于[花生四烯酸/d8-花生四烯酸]的强度比计算化合物的活性。

[1400] 表1

[1401]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
1	4
2	4
3	146
4	278
5	3
6	1922
7	2966
8	1199
9	37
10	98
11	28
12	22
13	2959
14	1383

实例	IC_{50} MAGL [nM]
15	3
16	28
17	1
18	19
19	506
20	334
21	1204
22	524
23	909
24	208
25	62
26	596
27	3353
28	89

[1402]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
29	212
30	9
31	1220
32	1282
33	939
34	66
35	104
36	1
37	8
38	9
39	984
40	58
41	7
42	1
43	14
44	2010
45	21
46	1885
47	22
48	24
49	5
50	7
51	7
52	31
53	76
54	1
55	5
56	32
57	326
58	6
59	5
60	101
61	2
62	20
63	1126
64	114
65	4
66	203
67	986
68	430
69	1532
70	852
71	656
72	3319

实例	IC_{50} MAGL [nM]
73	4
74	75
75	3786
76	63
77	176
78	1
79	4
80	74
81	32
82	2556
83	1453
84	683
85	18
86	18
87	176
88	2
89	5
90	1247
91	701
92	17
93	494
94	750
95	98
96	4
97	31
98	5
99	36
100	189
101	609
102	215
103	4902
104	238
105	35
106	64
107	<1
108	2
109	126
110	15
111	102
112	<1
113	1
114	571
115	9
116	5

[1403]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
117	1
118	40
119	1
120	<1
121	<1
122	<1
123	5
124	16
125	118
126	8
127	3
128	2
129	22
130	41
131	21
132	3
133	2
134	274
135	1825
136	4
137	11
138	28
139	1
140	30
141	3
142	85
143	139
144	538
145	79
146	22
147	40
148	2381
149	240
150	49
151	1270
152	222
153	5
154	522
155	83
156	506
157	50
158	231
159	13
160	559

实例	IC_{50} MAGL [nM]
161	24
162	6
163	4
164	924
165	525
166	84
167	85
168	109
169	1272
170	11
171	158
172	56
173	18
174	10
175	36
176	20
177	36
178	98
179	79
180	130
181	4351
182	1
183	2
184	154
185	1659
186	86
187	42
188	3175
189	77
190	117
191	165
192	9
193	4
194	2
195	18
196	0
197	78
198	0
199	0
200	7
201	1
202	35
203	0
204	0

[1404]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
205	4
206	1
207	4964
208	3813
209	38
210	0
211	15
212	5
213	107
214	71
215	19
216	0
217	3
218	0
219	7
220	41
221	14
222	10
223	2
224	1
225	2
226	1
227	0
228	1
229	10
230	18
231	63
232	853
233	53
234	1126
235	17
236	32
237	56
238	55
239	19
240	19
241	2
242	30
243	9
244	268
245	6
246	3410
247	3118
248	1

实例	IC_{50} MAGL [nM]
249	24
250	160
251	32
252	98
253	42
254	45
255	100
256	2222
257	15
258	89
259	6
260	4
261	1
262	243
263	586
264	358
265	1224
266	2352
267	3675
268	33
269	554
270	72
271	2858
272	90
273	1806
274	50
275	923
276	1791
277	1030
278	787
279	234
280	569
281	1399
282	699
283	192
284	810
285	245
286	23
287	2724
288	564
289	1437
290	1268
291	3536
292	44

[1405]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
293	809
294	303
295	1943
296	33
297	382
298	13
299	9
300	2303
301	2812
302	2986
303	2044
304	344
305	13
306	87
307	351
308	769
309	112
310	3
311	209
312	1563
313	1329
314	186
315	1778
316	19
317	3
318	49
319	1141
320	511
321	68
322	93
323	70
324	632
325	125
326	759
327	329
328	16
329	0
330	2
331	1
332	209
333	183
334	0
335	65
336	451

实例	IC_{50} MAGL [nM]
337	1248
338	375
339	211
340	3505
341	2759
342	201
343	1463
344	7
345	278
346	96
347	251
348	713
349	519
350	803
351	1429
352	2200
353	2573
354	4408
355	4757
356	701
357	2482
358	889
359	18
360	407
361	132
362	173
363	441
364	2544
365	3460
366	11
367	414
368	505
369	4415
370	509
371	151
372	4129
373	4430
374	1239
375	1952
376	100
377	100
378	362
379	1260
380	560

[1406]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
381	2375
382	1088
383	122
384	3101
385	4830
386	1780
387	0
388	1010
389	1
390	12
391	424
392	36
393	16
394	0
395	701
396	387
397	2473
398	189
399	369
400	96
401	458
402	0
403	2
404	216
405	16
406	5
407	18
408	170
409	26
410	1334
411	113
412	238
413	22
414	532
415	45
416	962
417	0
418	3
419	135
420	1084
421	571
422	336
423	69
424	37

实例	IC_{50} MAGL [nM]
425	891
426	34
427	29
428	518
429	641
430	123
431	120
432	79
433	258
434	66
435	32
436	49
437	270
438	79
439	205
440	116
441	391
442	2728
443	3169
444	571
445	51
446	119
447	814
448	543
449	310
450	274
451	4906
452	108
453	1030
454	99
455	156
456	227
457	497
458	14
459	19
460	338
461	1940
462	1348
463	355
464	278
465	156
466	105
467	20
468	13

[1407]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
469	578
470	150
471	1785
472	847
473	1919
474	64
475	424
476	47
477	94
478	215
479	1515
480	817
481	892
482	612
483	1661
484	242
485	999
486	41
487	12
488	8
489	2640
490	232
491	2351
492	783
493	520
494	841
495	10
496	1064
497	102
498	677
499	435
500	14
501	1465
502	650
503	486
504	394
505	379
506	2335
507	712
508	540
509	1601
510	281
511	1869
512	86

实例	IC_{50} MAGL [nM]
513	45
514	1
515	169
516	494
517	283
518	4913
519	190
520	4414
521	133
522	1176
523	314
524	113
525	27
526	27
527	79
528	129
529	178
530	216
531	195
532	127
533	180
534	27
535	156
536	158
537	349
538	358
539	503
540	1507
541	399
542	935
543	190
544	70
545	1260
546	255
547	156
548	143
549	26
550	188
551	114
552	36
553	3540
554	2908
555	40
556	28

[1408]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
557	1569
558	13
559	1
560	815
561	2490
562	368
563	42
564	2
565	32
566	3833
567	1696
568	979
569	1500
570	2037
571	4073
572	135
573	140
574	9
575	114
576	630
577	2134
578	3513
579	4981
580	2633
581	102
582	8
583	1
584	4
585	350
586	3927
587	2343
588	3953
589	47
590	102
591	41
592	51
593	44
594	273
595	1026
596	274
597	327
598	869
599	120
600	108

实例	IC_{50} MAGL [nM]
601	1297
602	1165
603	1726
604	374
605	1546
606	376
607	981
608	898
609	1706
610	49
611	107
612	488
613	3980
614	1657
615	281
616	3802
617	1164
618	454
619	330
620	48
621	0
622	681
623	10
624	937
625	555
626	181
627	465
628	9
629	27
630	170
631	312
632	303
633	149
634	257
635	55
636	64
637	79
638	184
639	725
640	11
641	42
642	443
643	37
644	150

[1409]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
645	489
646	122
647	44
648	406
649	88
650	17
651	1847
652	1728
653	2
654	1
655	10
656	941
657	843
658	774
659	2150
660	2998
661	95
662	120
663	647
664	19
665	9
666	761
667	810
668	375
669	346
670	42
671	50
672	29
673	6
674	4634
675	1756
676	280
677	86
678	107
679	26
680	144
681	191
682	406
683	34
684	14
685	4436
686	1776
687	375
688	4126

实例	IC_{50} MAGL [nM]
689	15
690	1801
691	407
692	385
693	97
694	777
695	1
696	2613
697	123
698	349
699	572
700	29
701	199
702	81
703	60
704	428
705	610
706	59
707	2841
708	138
709	203
710	356
711	1081
712	130
713	44
714	59
715	7
716	168
717	263
718	1
719	660
720	332
721	162
722	3047
723	1136
724	445
725	448
726	168
727	681
728	287
729	3852
730	1626
731	1224
732	311

[1410]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
733	85
734	43
735	40
736	13
737	170
738	109
739	48
740	441
741	282
742	320
743	944
744	1148
745	962
746	832
747	4263
748	4256
749	1729
750	1746
751	838
752	492
753	1845
754	47
755	949
756	4001
757	774
758	2956
759	135
760	175
761	74
762	158
763	230
764	310
765	3
766	956
767	266
768	155
769	233
770	1949
771	175
772	118
773	106
774	96
775	48
776	20

实例	IC_{50} MAGL [nM]
777	40
778	139
779	417
780	43
781	61
782	1027
783	489
784	37
785	3186
786	95
787	471
788	59
789	106
790	11
791	20
792	471
793	2199
794	444
795	4230
796	39
797	22
798	10
799	205
800	40
801	693
802	638
803	12
804	13
805	1632
806	4211
807	295
808	4
809	2656
810	2988
811	895
812	413
813	9
814	99
815	44
816	107
817	16
818	39
819	251
820	185

[1411]

实例	IC_{50} MAGL [nM]
821	10
822	9
823	2207
824	42
825	1116
826	801
827	46
828	80
829	150
830	15
831	1
832	4630
833	211
834	2780
835	437
836	277
837	11
838	220
839	72
840	2
841	4
842	1349
843	137

实例	IC_{50} MAGL [nM]
844	671
845	659
846	194
847	3663
848	1
849	1
850	0
851	0
852	28
853	11
854	6
855	11
856	19
857	20
858	4
859	8
860	4
861	1
862	0
863	0
864	5
865	34

[1412] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯,其中所述式(I)化合物及其药用盐或酯具有低于25μM、优选低于10μM、更优选地低于5μM的MAGL抑制IC_{50},该值如本文所述的MAGL测定中所测量。

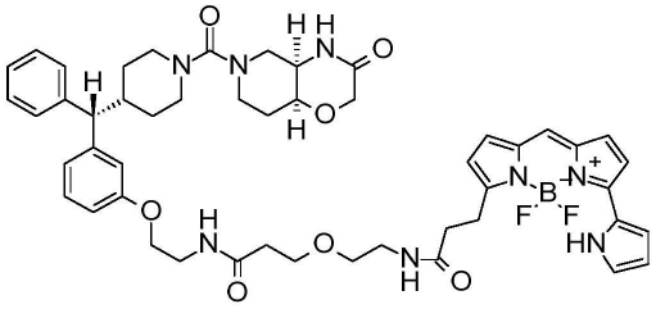
[1413] 在一个实施例中,如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯具有在0.000001μM与25μM之间的IC_{50}(MAGL抑制)值,特定化合物具有在0.000005μM与10μM之间的IC_{50}值,另外的特定化合物具有在0.00005μM与5μM之间的IC_{50}值,该值如本文所述的MAGL测定中所测量。

[1414] MAGL NanoBRET™靶标接合测定

[1415] 化合物通过新颖的细胞MAGL NanoBRET™靶标接合测定来进行分析,该靶标接合测定通过Roche开发的示踪剂的竞争性置换来测量测试化合物的表观亲和力,该示踪剂与细胞中的NanoLuc®荧光素酶MAGL融合蛋白可逆结合。

[1416] Roche开发的示踪剂在WO2021058443(实例21)中进行了描述,并且具有以下结构:

[1417]



[1418] 表达NanoLuc_MAGL的HEK293A稳定细胞系在Roche处建立,并且指定为HEK293A_NanoLuc_MAGL克隆#43。将固定浓度的示踪剂添加至表达NanoLuc®_MAGL融合蛋白的细胞,以生成BRET报告络合物。引入竞争性化合物会导致NanoBRET™能量转移出现剂量依赖性下降,从而允许量化靶标蛋白对测试化合物的细胞内亲和力。

[1419] 将HEK293A_NanoLuc_MAGL克隆#43细胞在具有10% FBS和800ug/ml G418的DMEM(Gibco 31966)中培养。NanoBRET测定通过以下方式来执行:将5000个细胞/孔接种在装有测定缓冲液(在HBSS中的1%FBS)的Costar小体积白色384孔板中,然后添加50nM最终浓度的示踪剂和测试化合物的系列稀释液。孵育2小时后,按照制造商的方案(Promega,#N2520)添加Nanoluciferase底物和细胞外抑制剂,并且将NanoBRET信号传导用Paradigm(Molecular Devices)进行定量。

[1420]

实例	IC_{50} [nM]
95	2923
96	455
128	12
198	5
206	590
221	57
222	47
227	6
403	11
466	1152
475	2003
479	3435
500	171
527	4464
556	340
591	35

[1421]

实例	IC_{50} [nM]
672	43
714	133
740	447
744	90
800	21
812	233

[1422] 在一个方面,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯,其中所述式(I)化合物及其药用盐或酯具有低于25μM、优选地低于10μM、更优选地低于5μM的MAGL NanoBRET靶标接合测定IC_{50},该值如本文所述的MAGL测定中所测量。

[1423] 在一个实施例中,如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯具有在0.0001μM与25μM之间的IC_{50}(MAGL抑制)值,特定化合物具有在0.0005μM与10μM之间的IC_{50}值,另外的特定化合物具有在0.001μM与5μM之间的IC_{50}值,该值如本文所述的MAGL测定中所测量。

[1424] 使用本发明的化合物

[1425] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其用作治疗活性

物质。

[1426] 在另一方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

[1427] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的用途。

[1428] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的用途。

[1429] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的癌症的用途。

[1430] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病的用途。

[1431] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的疼痛的用途。

[1432] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

[1433] 在优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病和/或帕金森病的用途。

[1434] 在特别优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的用途。

[1435] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

[1436] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病。

[1437] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的癌症。

[1438] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病。

[1439] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病。

[1440] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的疼痛。

[1441] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

[1442] 在优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病和/或帕金森病。

[1443] 在特别优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症。

[1444] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

[1445] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病。

[1446] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病。

[1447] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的癌症。

[1448] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病。

[1449] 在一个实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的疼痛。

[1450] 在另一方面,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

[1451] 在优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病和/或帕金森病。

[1452] 在特别优选实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症。

[1453] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1454] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1455] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1456] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的癌症的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1457] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1458] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的疼痛的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1459] 在另一方面,本发明提供了一种治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1460] 在优选实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默病和/或帕金森病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1461] 在特别优选实施例中,本发明提供一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或、其药用盐。

[1462] 药物组合物和施用

[1463] 在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物和治疗惰性载体。

[1464] 在一个实施例中,本发明提供了实例866和867中所公开的药物组合物。

[1465] 式(I)化合物及其药用盐和酯可用作药物(例如,呈药物制剂的形式)。药物制剂可以内部施用,诸如口服(例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式)、鼻内(例如,以鼻腔喷雾剂的形式)或直肠内(例如,以栓剂的形式)。但是,也可通过肠胃外诸如肌内或静脉内(例如以注射液的形式)施用。

[1466] 式(I)化合物及其药用盐和酯可与药学上惰性、无机或有机助剂一起加工制成片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物(滑石粉、硬脂酸或其盐等)作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[1467] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[1468] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[1469] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[1470] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[1471] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[1472] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,口服施用的日剂量每kg体重约0.1mg至20mg、优选每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。但是,显而易见的是,当显示为标明时,可超过本文中给出的上限。

[1473] 实例

[1474] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,权利要求不应被解释为限于实例的范围。

[1475] 在作为对映体的混合物获得制备实例的情况下,可以通过本文所述的方法或通过

本领域技术人员已知的方法(诸如手性色谱(例如,手性SFC)或结晶)分离纯对映体。

[1476] 如果没有另行说明,则在氩气氛下制备所有反应实例和中间体。

[1477] 分离方法

[1478] HPLC方法GN

[1479] Gemini NX,12nm,5μm,100x30mm,15min梯度,ACN/水+0.1% FA

[1480] HPLC方法YMC

[1481] YMC-Triart C18,12nm,5μm,100x30mm,梯度,ACN/水+0.1%FA

[1482] 手性分离方法

[1483] HPLC方法OD1

[1484] Chiralcel OD,正相(等度):80%庚烷;20%乙醇+NH4Oac

[1485] HPLC方法OD2

[1486] Chiralcel OD,正相(等度):60%庚烷;40%乙醇+NH4Oac

[1487] HPLC方法AD

[1488] Chiralpak-AD,正相(等度):60%庚烷;40%乙醇+NH4Oac

[1489] HPLC方法AD1

[1490] Chiralpak-AD,正相(等度):70%庚烷;30%乙醇+NH4Oac

[1491] HPLC方法NR

[1492] Reprosil手性NR,正相(等度):60%庚烷;40%乙醇+NH4Oac

[1493] SFC方法AY

[1494] (AY-H,12nm,5μm,250x4.6mm柱),洗脱液:在超临界CO2中的30% MeOH

[1495] SFC方法ADH

[1496] (AD-H,12nm,5μm,250x4.6mm),洗脱液:在超临界CO2中的40% MeOH

[1497] SFC方法ADH1

[1498] (AD-H,12nm,5μm,250x4.6mm),洗脱液:在超临界CO2中的20% MeOH

[1499] SFC方法ADH2

[1500] (AD-H,12nm,5μm,250x4.6mm),洗脱液:在以下物质中的30% IPA(0.1% NH3·H2O):超临界CO2

[1501] SFC方法ADH3

[1502] (AD-H,12nm,5μm,250x4.6mm),洗脱液:在超临界CO2中的40% MeOH(0.1% NH3·H2O)

[1503] SFC方法IC

[1504] (IC,12nm,5μm,250x20mm),洗脱液:在超临界CO2中的25% EtOH

[1505] SFC方法IC1

[1506] (IC,12nm,5μm,250x20mm),洗脱液:在超临界CO2中的35% EtOH

[1507] SFC方法IA

[1508] IA,12nm,5μm,250x20mm,在超临界CO2中的20% EtOH

[1509] SFC方法IG

[1510] (IG,12nm,5μm,250x20mm),洗脱液:在超临界CO2中的40% MeOH(0.1%NH3·H2O)

[1511] SFC方法IH

[1512] (IH,5μm,250x20mm),洗脱液:在超临界CO2中的35%MeOH

[1513] SFC方法OJH

[1514] OJ-H,12nm,5μm,250x20mm,在超临界CO2中的15% EtOH

[1515] SFC方法OJH1

[1516] OJ-H,12nm,5μm,250x20mm,在超临界CO2中的20% EtOH

[1517] SFC方法OJH2

[1518] OJ-H,12nm,5μm,250x20mm,在超临界CO2中的25% IPA

[1519] SFC方法ODH

[1520] OD-H,12nm,5μm,250x4.6mm。在超临界CO2中的20-40%EtOH

[1521] SFC方法ODH1

[1522] OD-H,5nm,5μm,250x20mm。在超临界CO2中的30% MeOH

[1523] SFC方法OD

[1524] Chiralcel OD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的40% IPA(0.1% NH3·H2O)

[1525] SFC方法OD1

[1526] Chiralcel OD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的55% IPA(0.1% NH3·H2O)

[1527] SFC方法OD3

[1528] Chiralcel OD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的55% EtOH(0.1% NH3·H2O)

[1529] SFC方法OD4

[1530] Chiralcel OD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的50% IPA(0.1% NH3·H2O)

[1531] SFC方法OD5

[1532] Chiralcel OD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的45%MeOH(0.1% NH3·H2O)

[1533] SFC方法AD

[1534] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的40%(IPA/ACN 4/1)(0.1% NH3·H2O)

[1535] SFC方法AD1

[1536] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的50%(IPA/ACN 4/1)(0.1% NH3·H2O)

[1537] SFC方法AD2

[1538] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的55%EtOH(0.1% NH3·H2O)

[1539] SFC方法AD3

[1540] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的45%(IPA/ACN 4/1)(0.1% NH3·H2O)

[1541] SFC方法AD4

[1542] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的30%EtOH

[1543] SFC方法AD5

[1544] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的60%(MeOH/ACN 3/1)(0.1% NH3·H2O)

[1545] SFC方法AD6

[1546] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO2中的30%MeOH(0.1% NH3·H2O)

[1547] SFC方法AD7

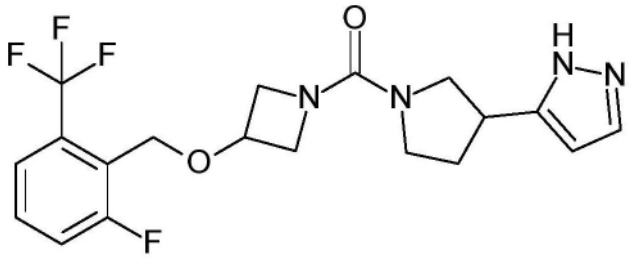
[1548] Chiralpak AD,250mm*30mm,10um,在超临界CO_2中的50％MeOH(0.1％ NH3·H2O)

[1549] SFC方法CE

[1550] Cellulose-4,20X 350mm,5um,在超临界CO_2中的35％ MeOH(0.2％ DEA)

[1551] 实例1

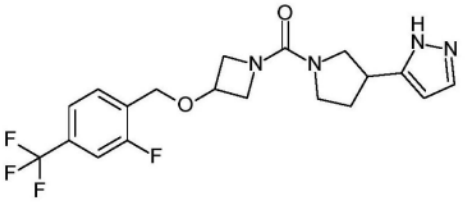
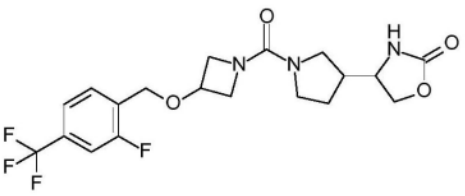
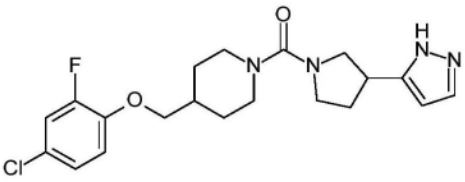
[1552] [3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1553] 

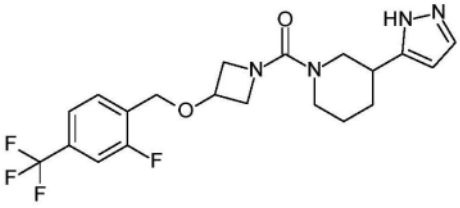
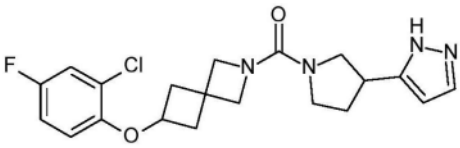
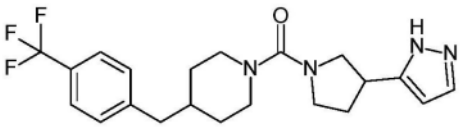
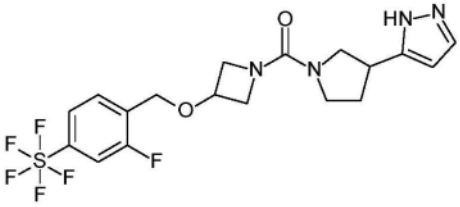
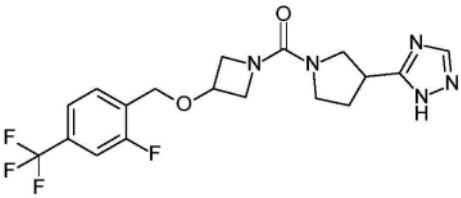
[1554] 向碳酸双(三氯甲基)酯(80mg,270μmol,CAS RN 32315-10-9)和NaHCO3(118mg,1.4mmol)在DCM(1.5mL)中的冰冷悬浮液添加3-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(100mg,350μmol,CAS RN 1121613-07-7)在DCM(1.5mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌过夜。向悬浮液添加5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐(48mg,228μmol,CAS RN 2173135-18-5)和DIPEA(313μL,1.79mmol)。将悬浮液在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物倒在水和DCM上,并且使各层分离。将水层用DCM萃取三次。将有机层经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。将化合物使用HPLC方法YMC来进行纯化,以得到所需化合物,其为无色胶状物(25.8mg;17.9％)。MS(ESI):m/z＝413.3$[M+H]^+$。

[1555] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例1所述的合成方法进行合成。

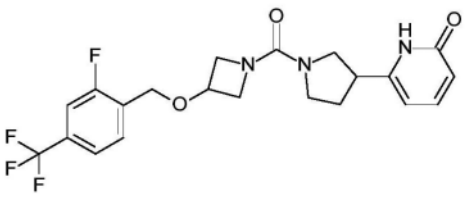
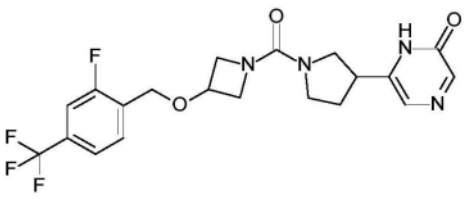
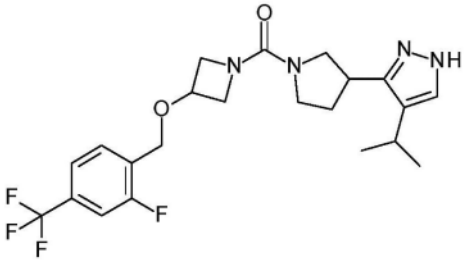
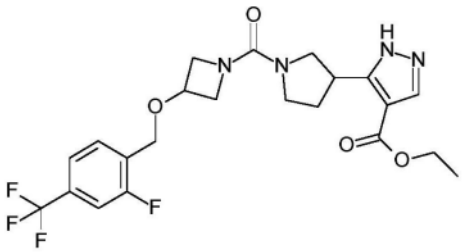
[1556]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
2	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	413.3 $[M+H]^+$
3	4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN1888977-61-4)	432.3 $[M+H]^+$
9	[4-[(4-氯-2-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-[(2-氯-4-氟苯基)甲氧基]哌啶 (CAS RN 1098356-25-2) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	407.2 $[M+H]^+$

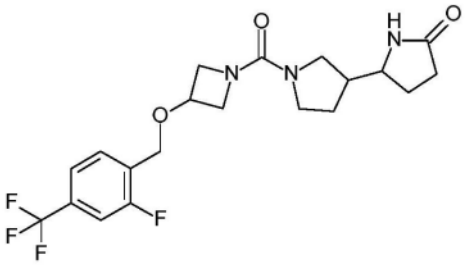
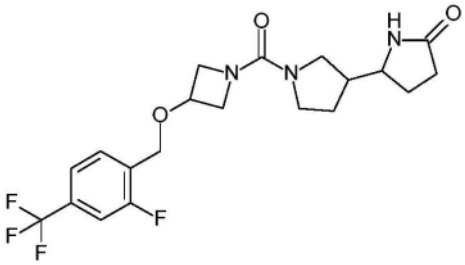
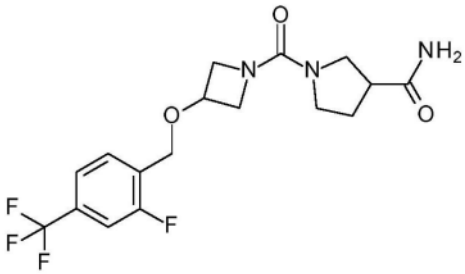
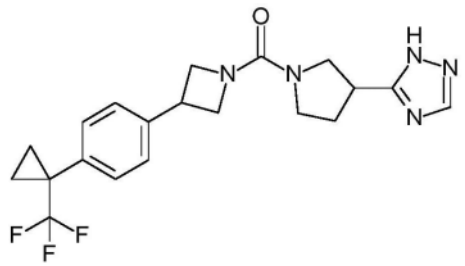
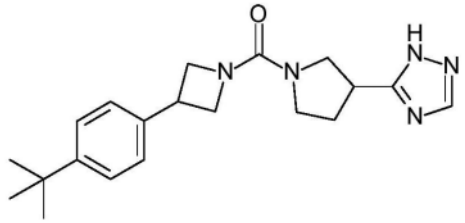
[1557]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
10	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)-1-哌啶基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 3-(1H-吡唑-5-基)哌啶 (CAS RN 774479-26-4)	427.2 $[M+H]^+$
11	[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB1) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	405.2 $[M+H]^+$
12	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-哌啶基]甲酮		4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶盐酸盐 (CAS RN 193357-81-2) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	407.3 $[M+H]^+$
14	[3-[[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB2) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	471.2 $[M+H]^+$
18	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	414.2 $[M+H]^+$

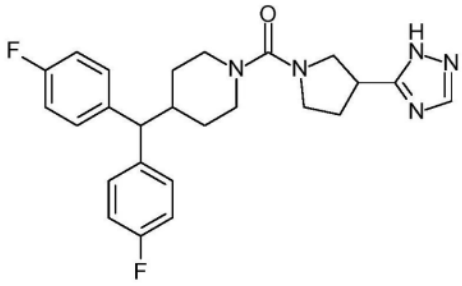
[1558]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
19	6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡啶-2-酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 6-吡咯烷-3-基-1H-吡啶-2-酮 (CAS RN 1260817-38-6)	440.2 $[M+H]^+$
20	6-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡嗪-2-酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 6-吡咯烷-3-基-1H-吡嗪-2-酮氢溴酸盐 (BB4)	441.2 $[M+H]^+$
21	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 4-异丙基-3-吡咯烷-3-基-1H-吡唑 (CAS RN 1369158-51-9)	455.2 $[M+H]^+$
26	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯二盐酸盐（供应商：Enamine, MDL # MFCD30181333)	485.2 $[M+H]^+$

[1559]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
27	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-吡咯烷-3-基吡咯烷-2-酮 4-甲基苯磺酸 (BB7) [实体 A]	430.2 $[M+H]^+$
28	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-吡咯烷-3-基吡咯烷-2-酮 4-甲基苯磺酸 (BB8) [实体 B]	430.2 $[M+H]^+$
35	1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (CAS RN 644972-57-6)	390.2 $[M+H]^+$
37	[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB9) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	406.3 $[M+H]^+$
38	[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(4-(叔丁基)苯基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2377009-52-2) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	354.3 $[M+H]^+$

[1560]

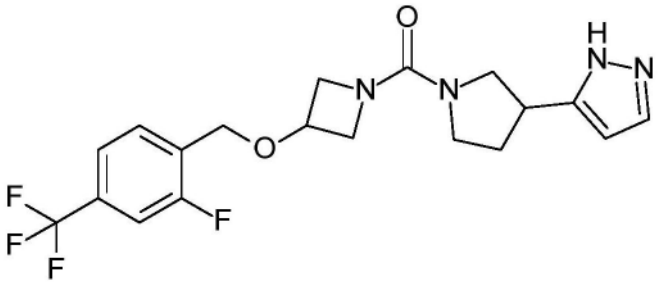
实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
89	[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶 (CAS RN 60285-00-9) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	452.2 $[M+H]^+$

[1561] 实例4

[1562] (+)-或(-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1563] 和实例5

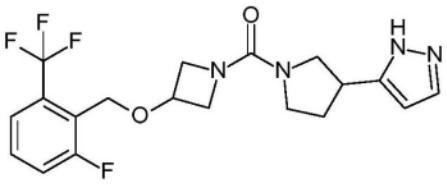
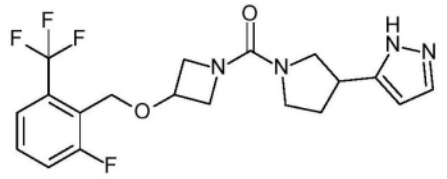
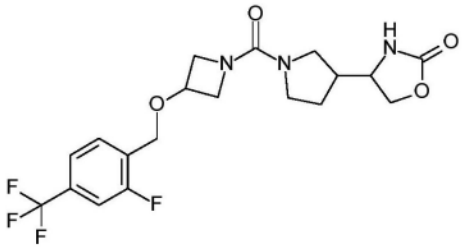
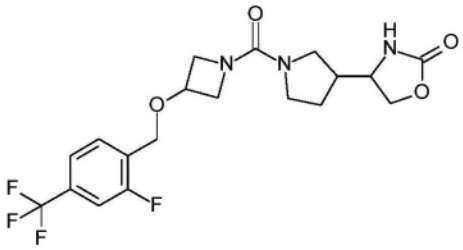
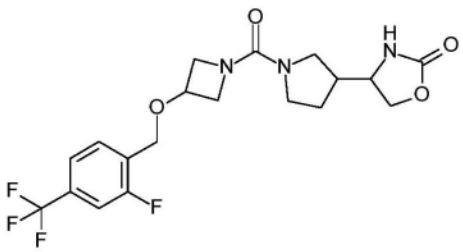
[1564] (-)-或(+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1565] 

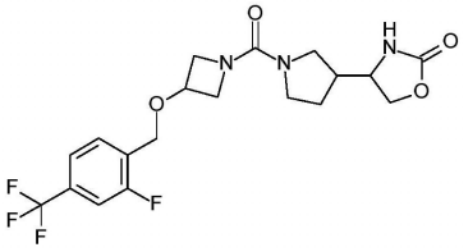
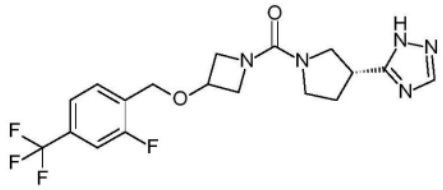
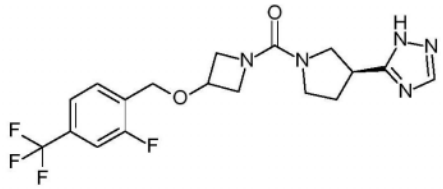
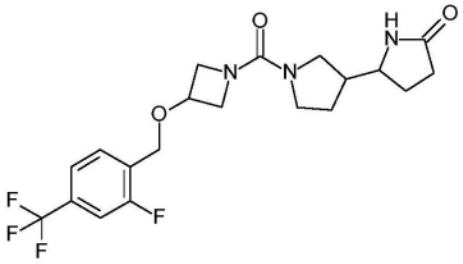
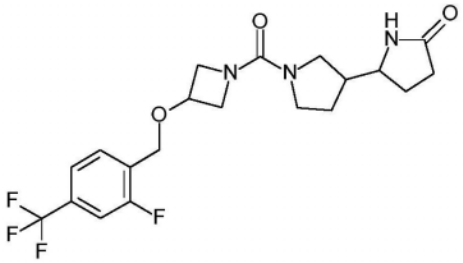
[1566] 将[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮(136mg,0.33mmol,实例1)的外消旋体通过HPLC方法OD1来进行分离,以得到所需产物4(第一次洗脱),其为黄色油状物(47mg,15.4%)。MS(ESI):m/z=413.3[M+H]$^+$,以及所需产物5(第二次洗脱),其为黄色油状物(37mg,14.6%)。MS(ESI):m/z=413.3[M+H]$^+$。

[1567] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的起始材料按照类似于分别针对实例4和实例5所述的合成方法进行分离。

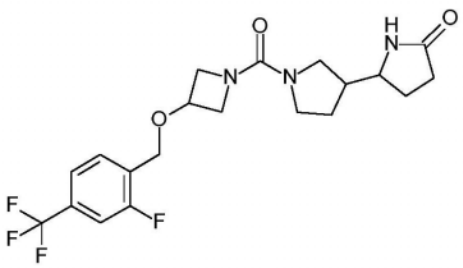
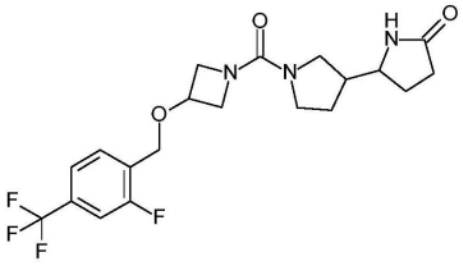
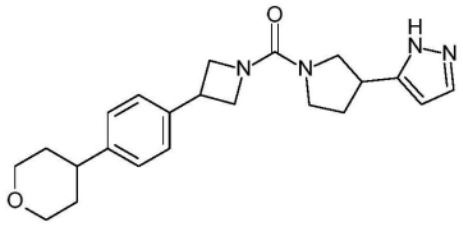
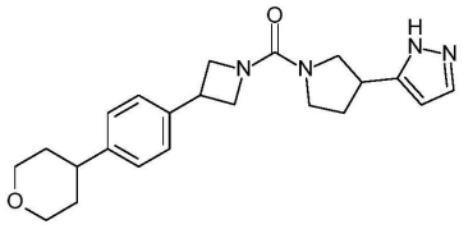
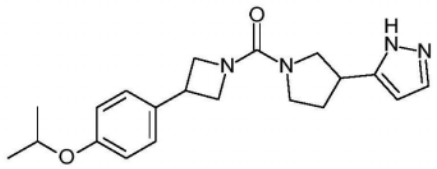
[1568]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
15	(+)- 或 (-)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 1 SFC 方法 AY 第一次洗脱	413.2 $[M+H]^+$
16	(-)- 或 (+)-[3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 1 SFC 方法 AY 第二次洗脱	413.2 $[M+H]^+$
22	4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		BB5 SFC 方法 ADH 第一次洗脱	432.2 $[M+H]^+$
23	4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		BB5 SFC 方法 ADH 第二次洗脱	432.2 $[M+H]^+$
24	4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		BB6 HPLC 方法 OD2 第一次洗脱	432.1 $[M+H]^+$

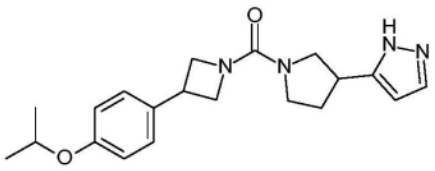
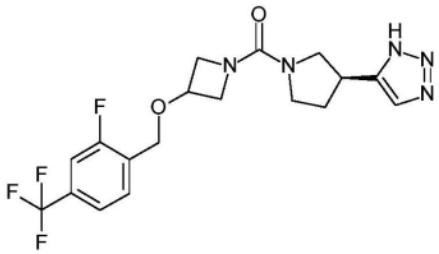
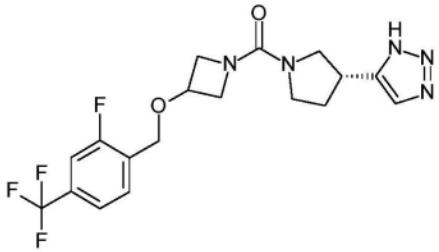
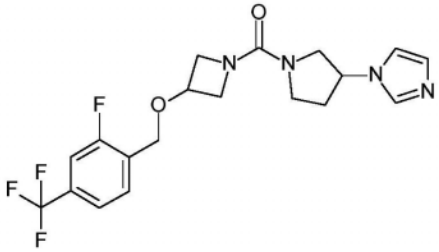
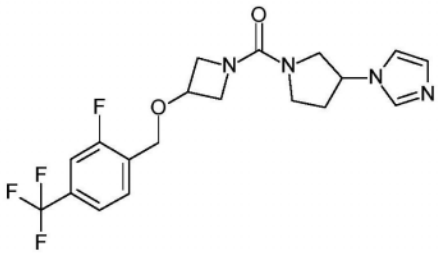
[1569]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
25	4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		BB6 HPLC 方法 OD2 第二次洗脱	432.1 $[M+H]^+$
29	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 18 HPLC 方法 AD 第一次洗脱	414.2 $[M+H]^+$
30	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 18 HPLC 方法 AD 第二次洗脱	414.2 $[M+H]^+$
31	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		实例 27 HPLC 方法 AD 第一次洗脱	430.3 $[M+H]^+$
32	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		实例 27 HPLC 方法 AD 第二次洗脱	430.3 $[M+H]^+$

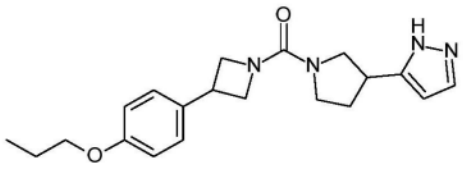
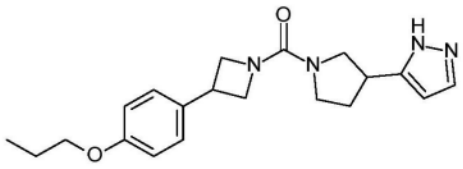
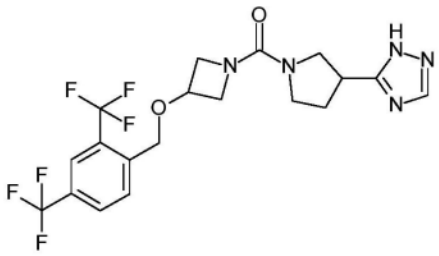
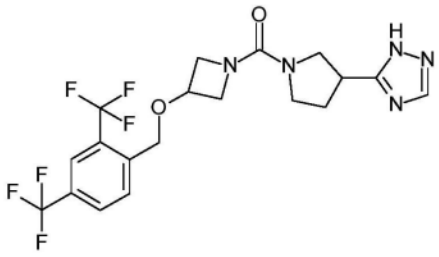
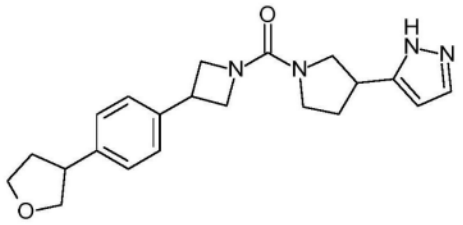
[1570]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
33	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		实例 28 HPLC 方法 OD2 第一次洗脱	430.3 $[M+H]^+$
34	5-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]吡咯烷-2-酮		实例 28 HPLC 方法 OD2 第二次洗脱	430.3 $[M+H]^+$
44	(+)- 或 (-)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB14 SFC 方法 AD1 第一次洗脱	381.2 $[M+H]^+$
45	(-)- 或 (+)-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB14 SFC 方法 AD1 第二次洗脱	381.2 $[M+H]^+$
46	(+)- 或 (-)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB15 SFC 方法 AD3 第一次洗脱	355.2 $[M+H]^+$

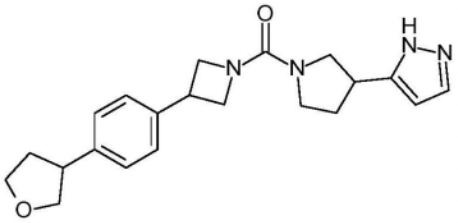
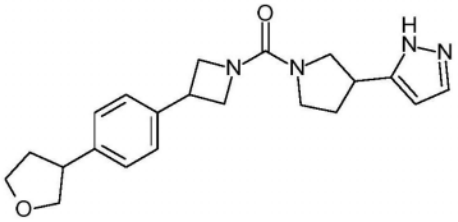
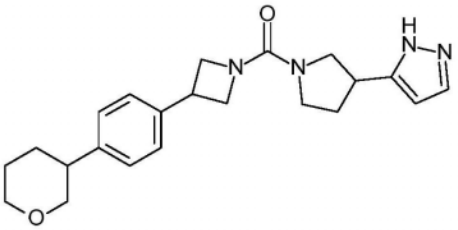
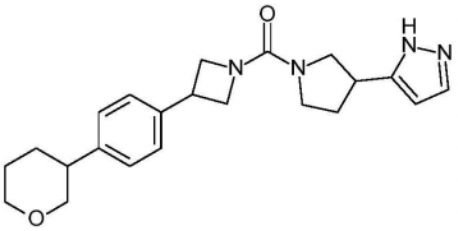
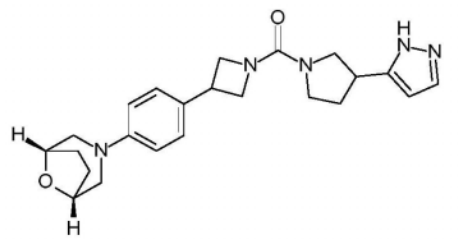
[1571]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
47	(-)- 或 (+)-[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB15 SFC 方法 AD3 第二次洗脱	355.2 $[M+H]^+$
54	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 36, HPLC 方法 AD 第一次洗脱	414.2 $[M+H]^+$
55	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 36, HPLC 方法 AD 第二次洗脱	414.3 $[M+H]^+$
56	(+)- 或 (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮		实例 40, HPLC 方法 AD 第一次洗脱	413.2 $[M+H]^+$
57	(-)- 或 (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮		实例 40, HPLC 方法 AD 第二次洗脱	413.3 $[M+H]^+$

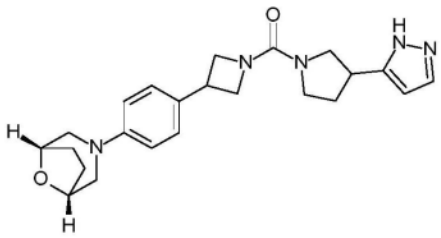
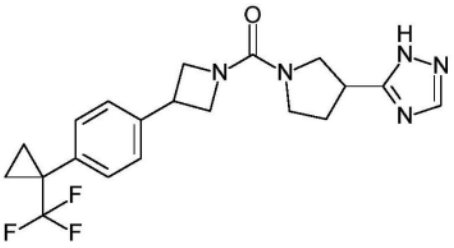
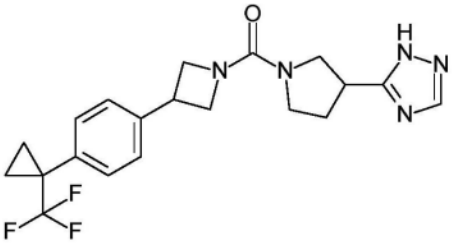
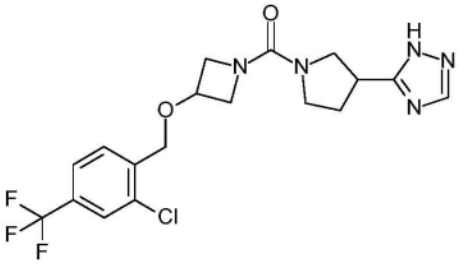
[1572]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
62	(+)- 或 (-)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB16 SFC 方法 AD2 第一次洗脱	355.1 $[M+H]^+$
63	(-)- 或 (+)-[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB16 SFC 方法 AD2 第二次洗脱	355.1 $[M+H]^+$
64	(+)- 或 (-)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 41 HPLC 方法 AD1 第一次洗脱	464.3 $[M+H]^+$
65	(-)- 或 (+)-[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 41 HPLC 方法 AD1 第二次洗脱	464.3 $[M+H]^+$
75	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB17 SFC 方法 OD5 第一次洗脱，与非活性异构体的混合物 之后是 SFC 方法 AD1 第一次洗脱	367.2 $[M+H]^+$

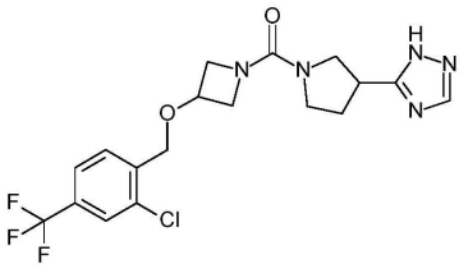
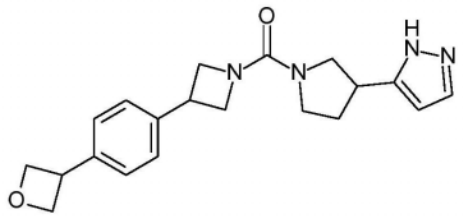
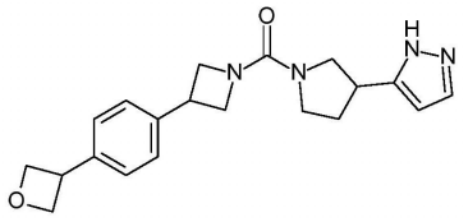
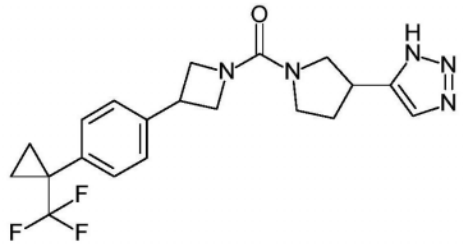
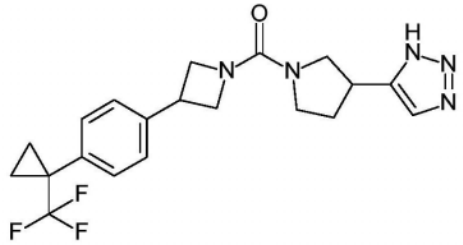
[1573]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
76	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB17 SFC 方法 OD5 第二次洗脱，与实例 77 的混合物之后是 SFC 方法 AD1 第一次洗脱	367.2 $[M+H]^+$
77	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB17 SFC 方法 OD5 第二次洗脱，与实例 76 的混合物之后是 SFC 方法 AD1 第二次洗脱	367.2 $[M+H]^+$
80	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB18 SFC 方法 OD4 第二次洗脱，与实例 81 的混合物之后是 SFC 方法 AD 第一次洗脱	381.2 $[M+H]^+$
81	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		BB18 SFC 方法 OD4 第二次洗脱，与实例 80 的混合物之后是 SFC 方法 AD 第二次洗脱	381.2 $[M+H]^+$
84	(+)- 或 (-)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB19 SFC 方法 OD3 第一次洗脱	408.2 $[M+H]^+$

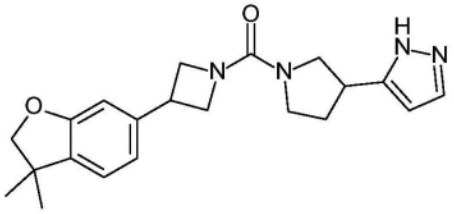
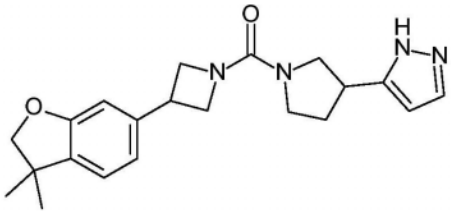
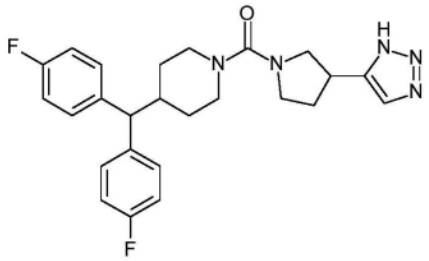
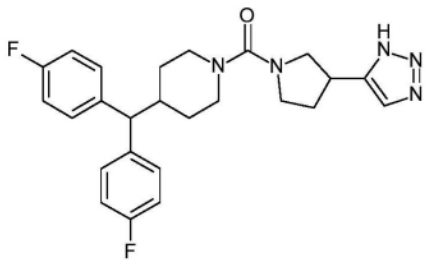
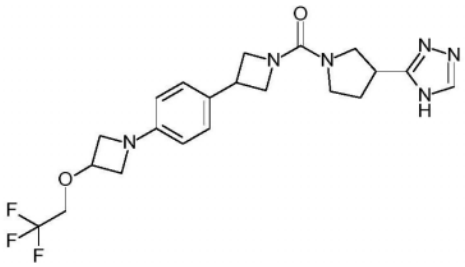
[1574]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
85	(-)- 或 (+)-[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB19 SFC 方法 OD3 第二次洗脱	408.2 $[M+H]^+$
95	(+)- 或 (-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 37 HPLC 方法 AD1 第一次洗脱	406.2 $[M+H]^+$
96	(-)- 或 (+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 37 HPLC 方法 AD1 第二次洗脱	406.2 $[M+H]^+$
97	(+)- 或 (-)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 59 SFC 方法 AD4 第一次洗脱	430.2 $[M+H]^+$

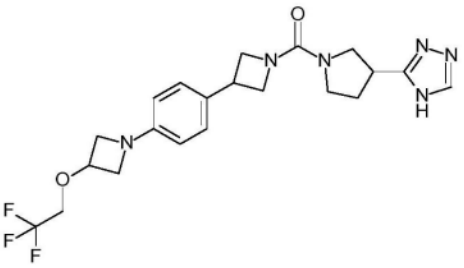
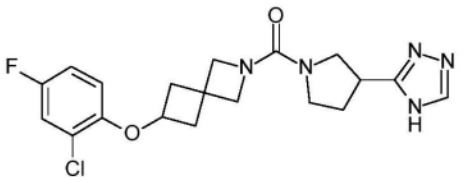
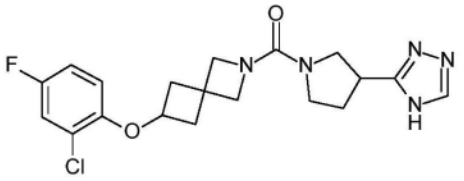
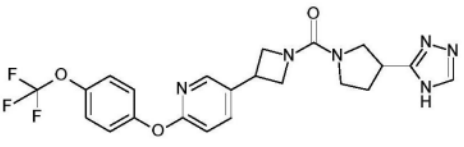
[1575]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
98	(-)- 或 (+)-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 59 SFC 方法 AD4 第二次洗脱	430.2 $[M+H]^+$
103	(+)- 或 (-)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 102 SFC 方法 OD1 第一次洗脱	353.1 $[M+H]^+$
104	(-)- 或 (+)-[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 102 SFC 方法 OD1 第二次洗脱	353.1 $[M+H]^+$
112	(+)- 或 (-)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 107 HPLC 方法 AD 第一次洗脱	406.3 $[M+H]^+$
113	(-)- 或 (+)-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 107 HPLC 方法 AD 第二次洗脱	406.3 $[M+H]^+$

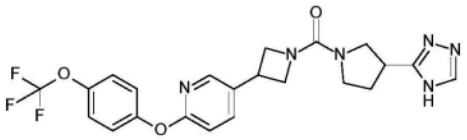
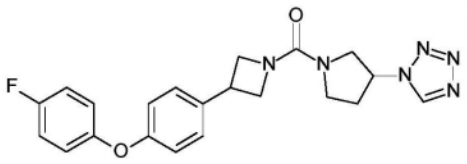
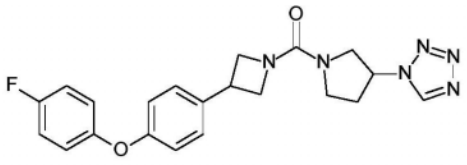
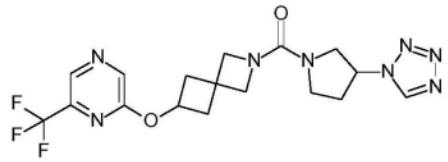
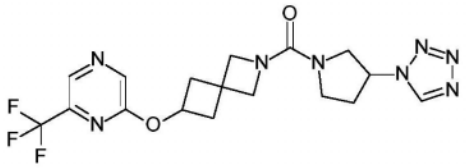
[1576]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
114	(+)- 或 (-)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB23 SFC 方法 OD 第一次洗脱	367.2 $[M+H]^+$
115	(-)- 或 (+)-[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		BB23 SFC 方法 OD 第二次洗脱	367.2 $[M+H]^+$
116	(+)- 或 (-)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 108 HPLC 方法 AD 第一次洗脱	452.4 $[M+H]^+$
117	(-)- 或 (+)-[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 108 HPLC 方法 AD 第二次洗脱	452.4 $[M+H]^+$
156	(+)- 或 (-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 145 SFC 方法 CE 第一次洗脱	451.2 $[M+H]^+$

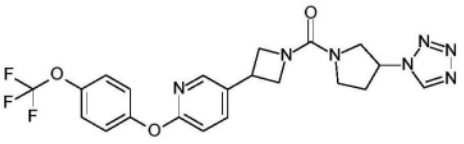
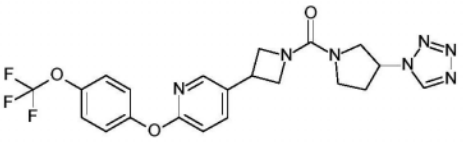
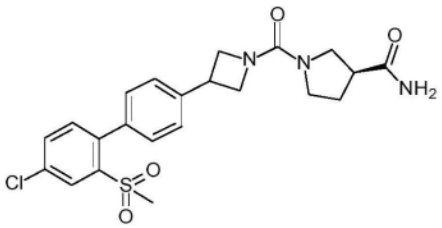
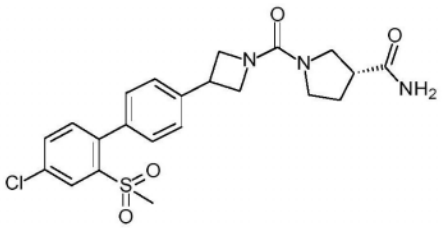
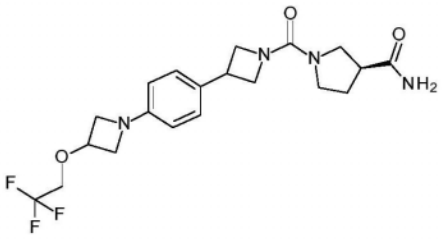
[1577]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
157	(-)- 或 (+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 145 SFC 方法 CE 第二次洗脱	451.3 $[M+H]^+$
158	(+)- 或 (-)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 146 SFC 方法 CE 第一次洗脱	406.2 $[M+H]^+$
159	(-)- 或 (+)-[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 146 SFC 方法 CE 第二次洗脱	406.2 $[M+H]^+$
160	(+)- 或 (-)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 147 SFC 方法 CE 第一次洗脱	475.2 $[M+H]^+$

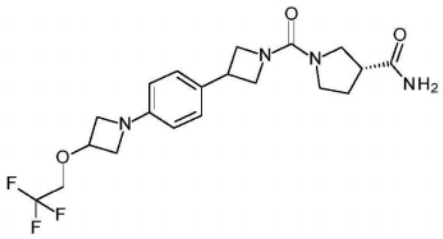
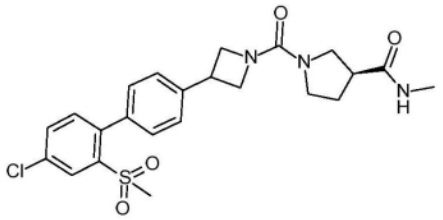
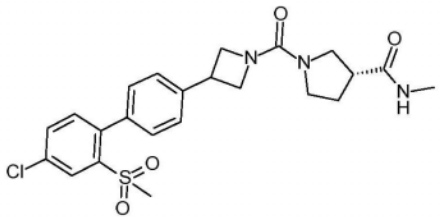
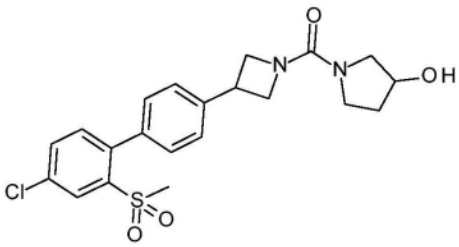
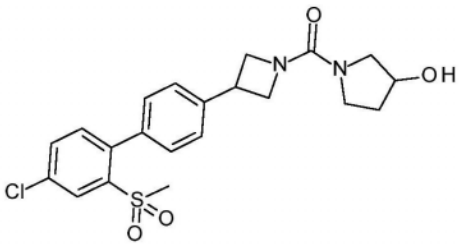
[1578]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
161	(-)- 或 (+)-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 147 SFC 方法 CE 第二次洗脱	475.2 $[M+H]^+$
162	(+)- 或 (-)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 153 SFC 方法 OJH2 第一次洗脱	409.2 $[M+H]^+$
163	(-)- 或 (+)-[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		实例 153 SFC 方法 OJH2 第二次洗脱	409.2 $[M+H]^+$
164	(+)- 或 (-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		实例 154 SFC 方法 OJH2 第一次洗脱	425.2 $[M+H]^+$
165	(-)- 或 (+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		实例 154 SFC 方法 OJH2 第二次洗脱	425.2 $[M+H]^+$

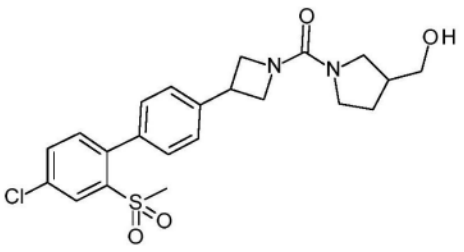
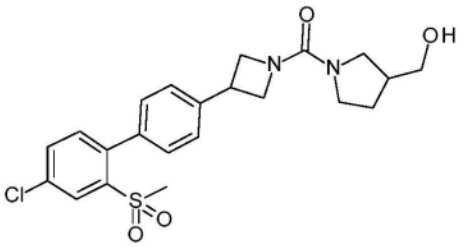
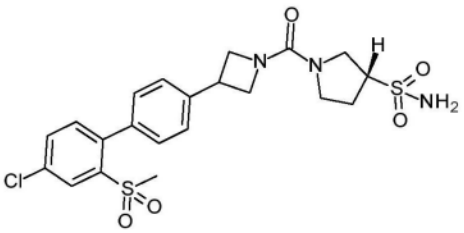
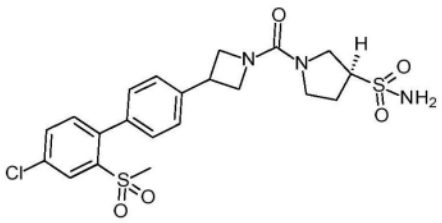
[1579]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
166	(+)- 或 (-)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 155 SFC 方法 CE 第一次洗脱	476.2 $[M+H]^+$
167	(-)- 或 (+)-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		实例 155 SFC 方法 CE 第二次洗脱	476.2 $[M+H]^+$
228	(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		实例 217 SFC 方法 IH 第一次洗脱	462.2 $[M+H]^+$
229	(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		实例 217 SFC 方法 IH 第二次洗脱	462.2 $[M+H]^+$
268	(3S)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		实例 254 SFC 方法 OJH1 30% MeOH 第一次洗脱	427.3 $[M+H]^+$

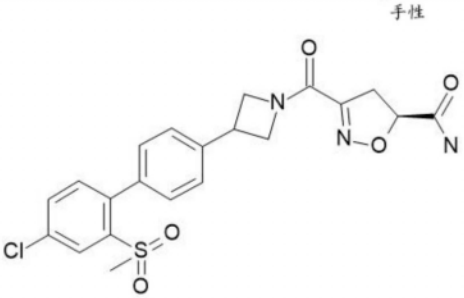
[1580]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
269	(3R)-1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		实例 254 SFC 方法 OJH1 30% MeOH 第二次洗脱	427.3 $[M+H]^+$
305	(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		实例 296 SFC 方法 ADH 50% MeOH 第一次洗脱	476.2 $[M+H]^+$
306	(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		实例 296 SFC 方法 ADH 50% MeOH 第二次洗脱	476.2 $[M+H]^+$
329	(-)- 或 (+)-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮		[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (BB60) SFC 方法 ODH1 第二次洗脱	435.1 $[M+H]^+$
392	(-)- 或 (+)-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮		[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (BB60) SFC 方法 ODH1 第一次洗脱	435.1 $[M+H]^+$

[1581]

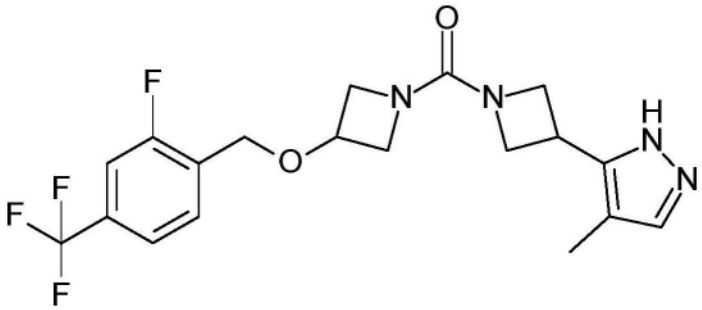
实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
330	(-)- 或 (+)-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮		[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮 (BB61) SFC 方法 IA 40%MeOH 第一次洗脱	449.2 $[M+H]^+$
331	(-)- 或 (+)-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮		[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮 (BB61) SFC 方法 IA 40%MeOH 第二次洗脱	449.2 $[M+H]^+$
458	(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		实例 359 SFC 方法 IH 25% MeOH 第一次洗脱	498.1 $[M+H]^+$
459	(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		实例 359 SFC 方法 IH 25% MeOH 第二次洗脱	498.1 $[M+H]^+$

[1582]

实例	系统名	结构	起始材料 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
478	(5S)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		实例 460 SFC 方法 IH 40% MeOH 第一次洗脱	462.1 $[M+H]^+$

[1583] 实例6

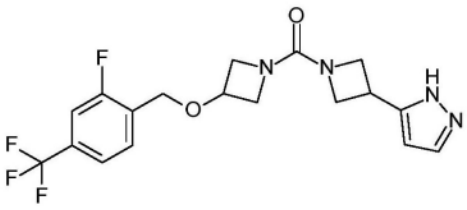
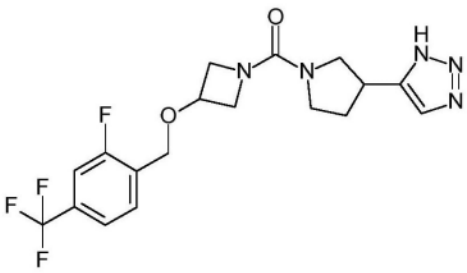
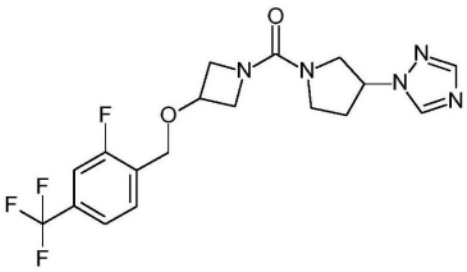
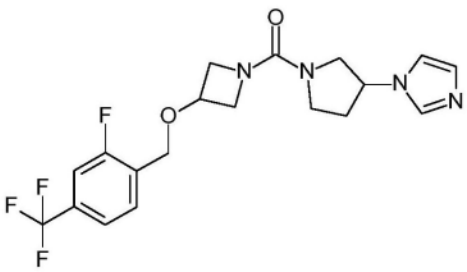
[1584] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮

[1585] 

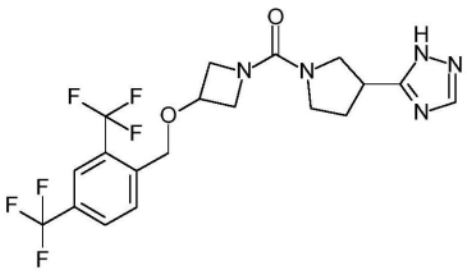
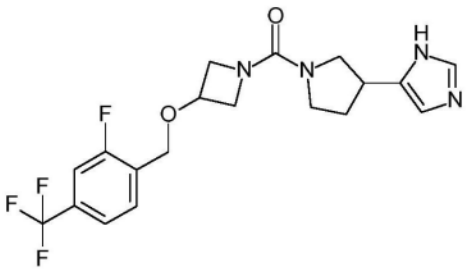
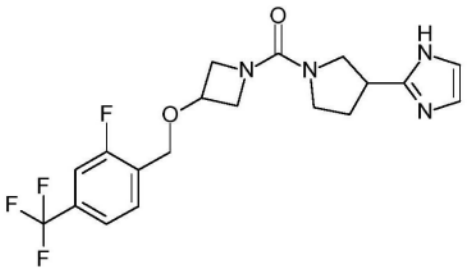
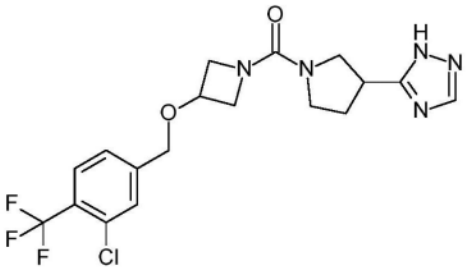
[1586] 向5-(氮杂环丁烷-3-基)-4-甲基-1H-吡唑2,2,2-三氟乙酸(38mg,151μmol,CAS RN 1361115-19-6)在DCM(1mL)中的溶液添加DIPEA(79μL,151μmol),然后一次性添加二(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酮(23.6mg,144μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。一次性添加3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸(CAS RN 2135785-94-1)后,将澄清溶液在50℃下搅拌过夜。将反应混合物完全蒸发。将产物通过HPLC方法GN(除非另有说明)来进行纯化,以得到所需化合物,其为无色无定形物(0.007g;11.2%)。MS(ESI):m/z=413.2$[M+H]^+$。

[1587] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例6所述的合成方法进行合成。将反应在DCM、DMF或MeCN中作为溶剂在50℃与80℃之间进行。

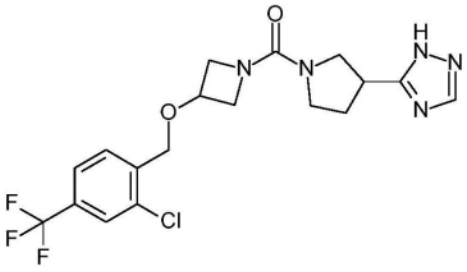
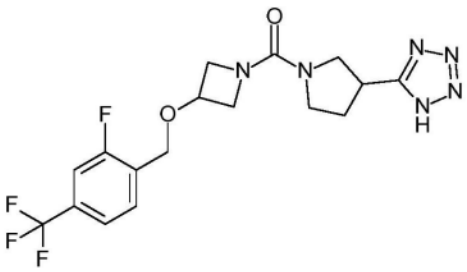
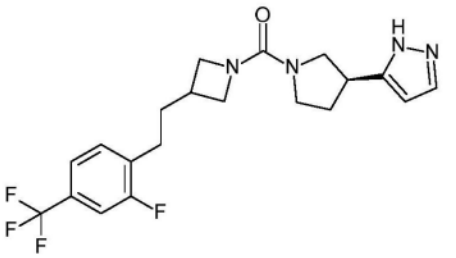
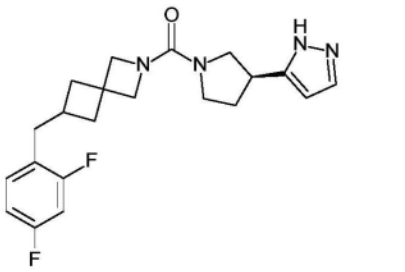
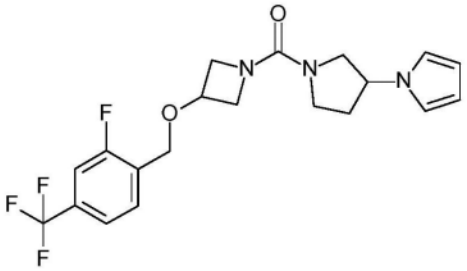
[1588]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
7	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2225154-19-6)	399.1 $[M+H]^+$
36	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-三唑 (CAS RN 1517602-91-3)	414.2 $[M+H]^+$
39	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑 (CAS RN 708204-49-3)	414.2 $[M+H]^+$
40	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-咪唑-1-基吡咯烷-1-基)甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-吡咯烷-3-基咪唑 (CAS RN 64074-20-0)	413.2 $[M+H]^+$

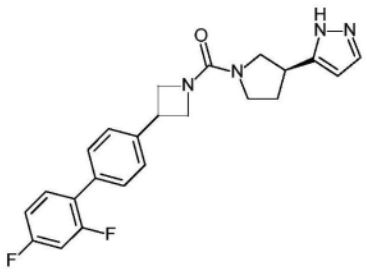
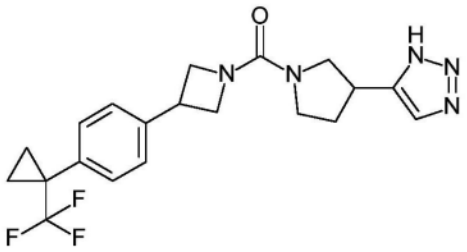
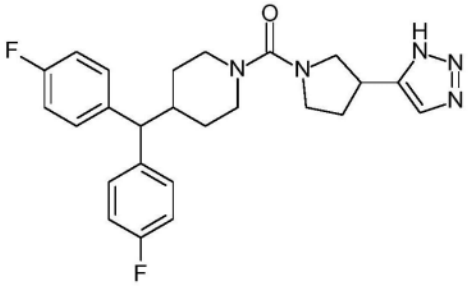
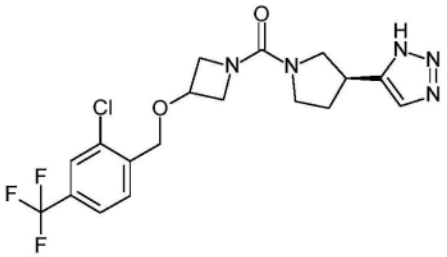
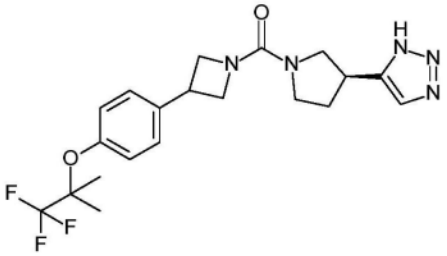
[1589]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
41	[3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2,4-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1121598-55-7) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	464.3 $[M+H]^+$
50	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑 (CAS RN 173590-38-0)	413.2 $[M+H]^+$
53	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 2-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑二盐酸盐 (CAS RN 1955555-00-6)	413.2 $[M+H]^+$
58	[3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2411574-02-0) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	430.2 $[M+H]^+$

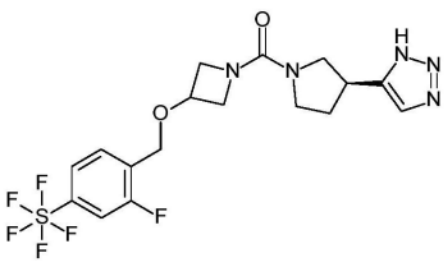
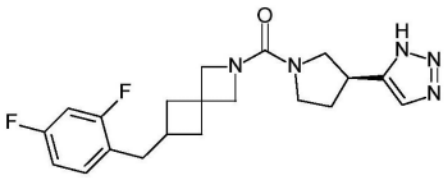
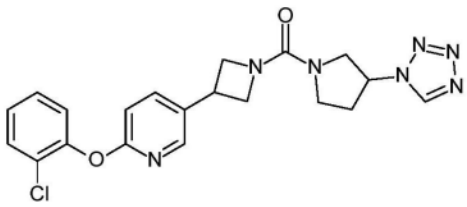
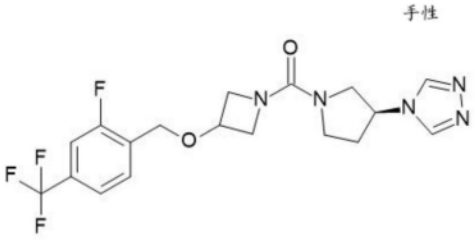
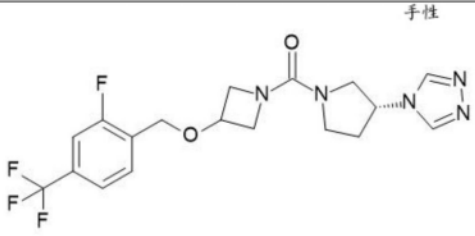
[1590]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
59	[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2411573-97-0) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9)	430.2 $[M+H]^+$
66	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-四唑 (CAS RN 1228583-52-5)	415.3 $[M+H]^+$
78	[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2411577-40-5) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (CAS RN 2165593-33-7)	411.3 $[M+H]^+$
79	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB10) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (CAS RN 2165593-33-7)	387.3 $[M+H]^+$
82	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-吡咯-1-基吡咯烷-1-基)甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-吡咯烷-3-基吡咯盐酸盐 (CAS RN 1909326-58-4)	411.2 $[M+H]^+$

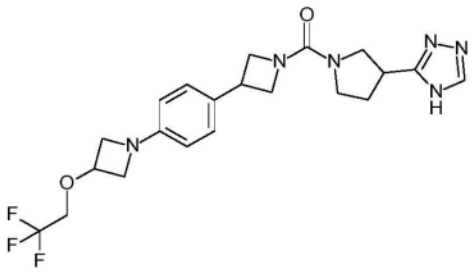
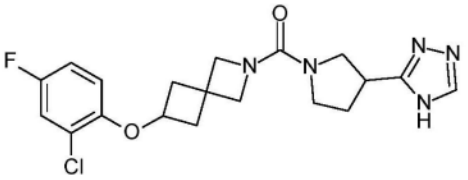
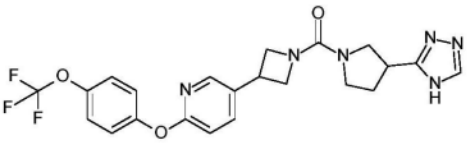
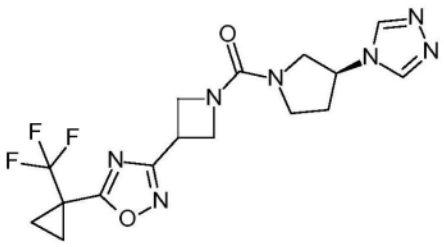
[1591]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
88	[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (CAS RN 2165593-33-7)	409.4 $[M+H]^+$
107	[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB9) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-三唑 (CAS RN 1517602-91-3)	406.3 $[M+H]^+$
108	[4-[双(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶 (CAS RN 60285-00-9) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-三唑 (CAS RN 1517602-91-3)	452.2 $[M+H]^+$
119	[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2411573-97-0) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	430.2 $[M+H]^+$
120	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB24) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	424.3 $[M+H]^+$

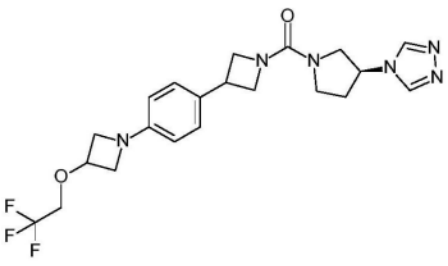
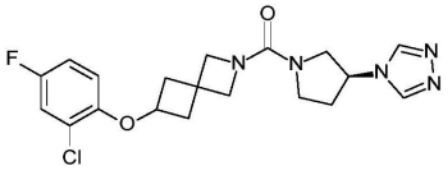
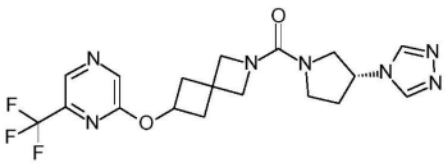
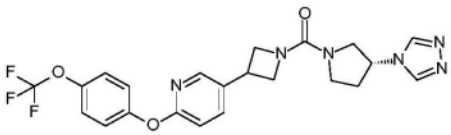
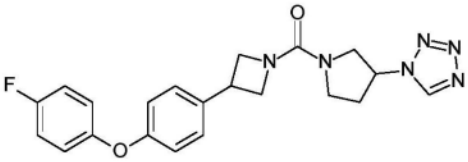
[1592]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
121	[3-[[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(五氟-16-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB2) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	472.2 $[M+H]^+$
122	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB10) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	388.2 $[M+H]^+$
142	[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB33) 和 1-吡咯烷-3-基四唑 (CAS RN 687622-87-3)	426.2 $[M+H]^+$
143	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1121597-80-5) 和 4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-68-4)	414.2 $[M+H]^+$
144	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1121597-80-5) 和 4-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-65-1)	414.1 $[M+H]^+$

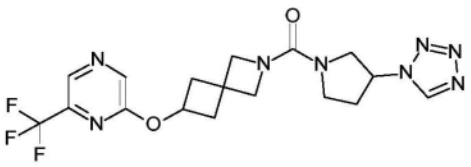
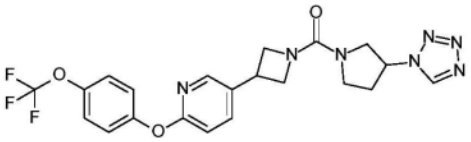
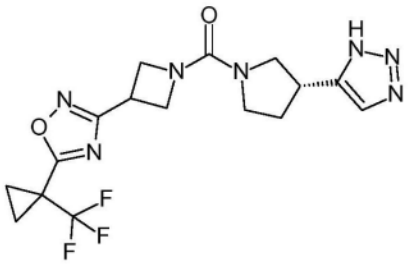
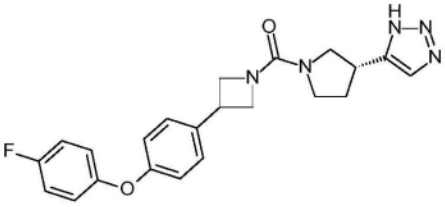
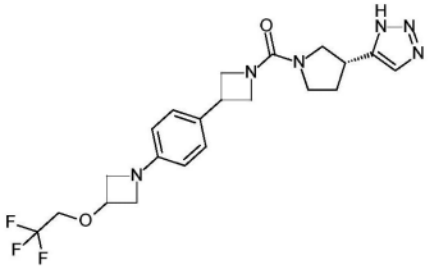
[1593]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
145	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB34) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 1339674-44-0)	451.2 $[M+H]^+$
146	[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 1) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 1339674-44-0)	406.1 $[M+H]^+$
147	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB35) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 1339674-44-0)	475.2 $[M+H]^+$
148	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑 4-甲基苯磺酸 (BB36) 和 4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-68-4)	398.1 $[M+H]^+$

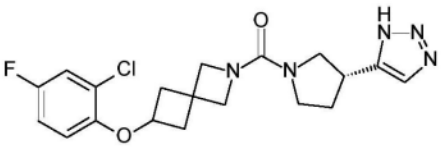
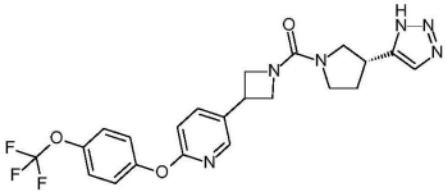
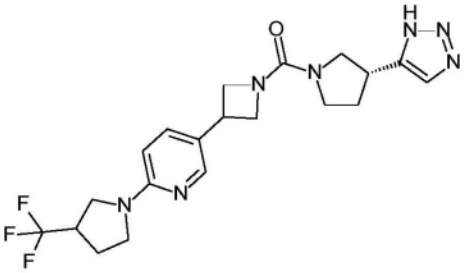
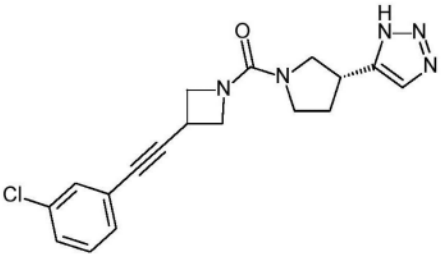
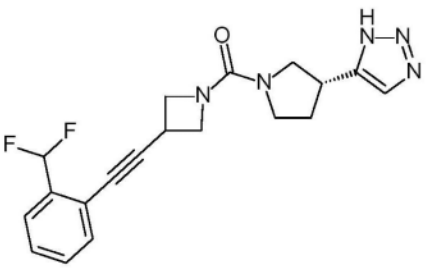
[1594]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
149	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB34) 和 4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-68-4)	451.2 $[M+H]^+$
150	[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 1) 和 4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-68-4)	406.1 $[M+H]^+$
151	[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸 6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (BB37) 和 4-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-65-1)	424.2 $[M+H]^+$
152	[(3R)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB35) 和 4-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-65-1)	475.2 $[M+H]^+$
153	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷 和 (CAS RN 2358505-83-4) 和 1-吡咯烷-3-基四唑 (CAS RN 687622-87-3)	409.2 $[M+H]^+$

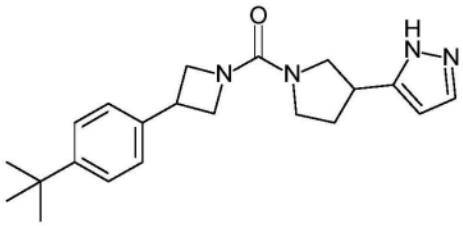
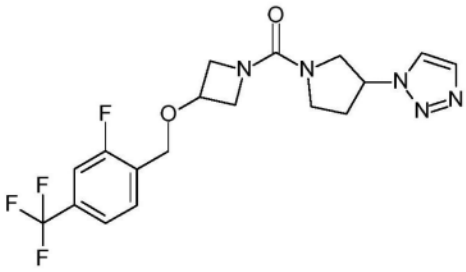
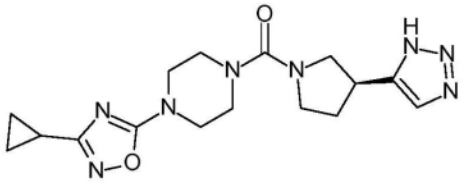
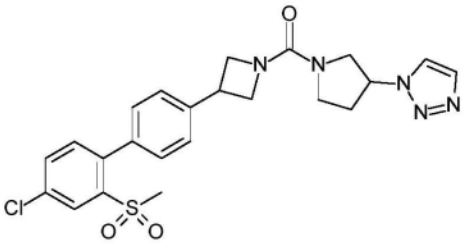
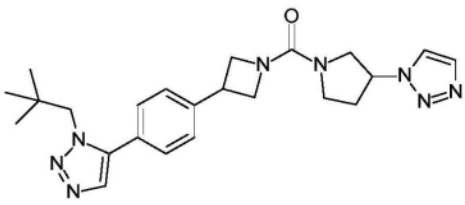
[1595]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
154	[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸 6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (BB37) 和 1-吡咯烷-3-基四唑 (CAS RN 687622-87-3)	425.2 $[M+H]^+$
155	[3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB35) 和 1-吡咯烷-3-基四唑 (CAS RN 687622-87-3)	476.2 $[M+H]^+$
169	[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑 4-甲基苯磺酸 (BB36) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	398.1 $[M+H]^+$
170	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷和 (CAS RN 2358505-83-4) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	408.2 $[M+H]^+$
171	[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB34) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	451.2 $[M+H]^+$

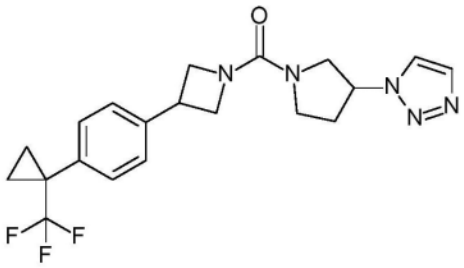
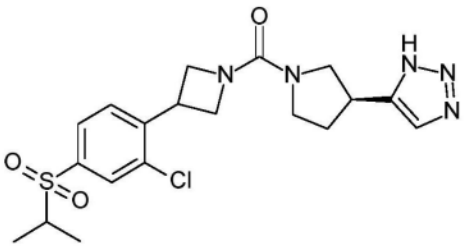
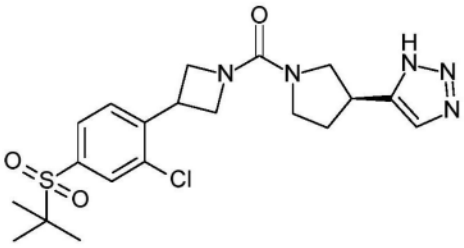
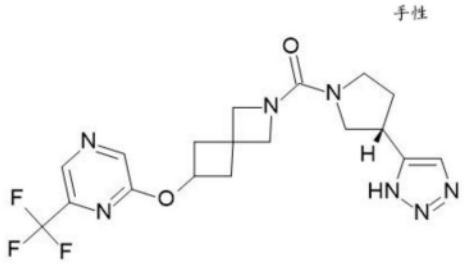
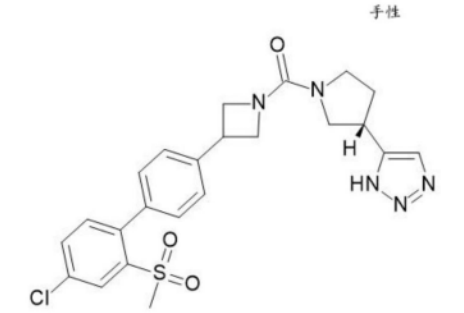
[1596]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
172	[6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 1) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	406.1 $[M+H]^+$
173	[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB35) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	475.1 $[M+H]^+$
174	[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡啶 (BB39) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	436.2 $[M+H]^+$
175	[3-[2-(3-氯苯基)乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[2-(3-氯苯基)乙炔基]氮杂环丁烷 (CAS RN 2411575-81-8) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	356.1 $[M+H]^+$
176	[3-[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙炔基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙炔基]氮杂环丁烷 (CAS RN 2411575-99-8) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	372.1 $[M+H]^+$

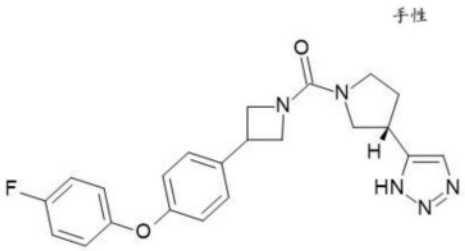
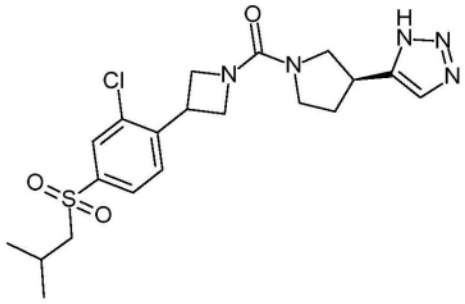
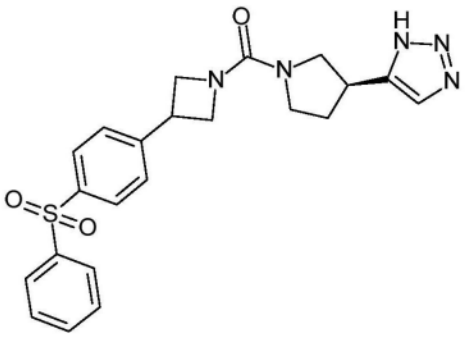
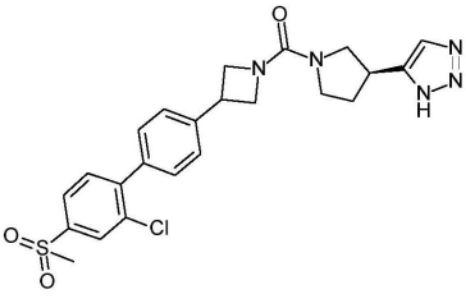
[1597]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
183	[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(4-(叔丁基)苯基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸酯 (CAS RN 2377009-52-2) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐 (CAS RN 2173135-18-5)	353.3 $[M+H]^+$
184	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸酯 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑 (CAS RN 169750-38-3)	414.2 $[M+H]^+$
85	[4-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌嗪-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌嗪-1-鎓氯化物 (CAS RN 2448340-71-2) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	359.1 $[M+H]^+$
189	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑 (CAS RN 169750-38-3)	486.2 $[M+H]^+$
190	[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑 4-甲基苯磺酸 (BB45) 和 1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑 (CAS RN 169750-38-3)	479.4 $[M+H]^+$

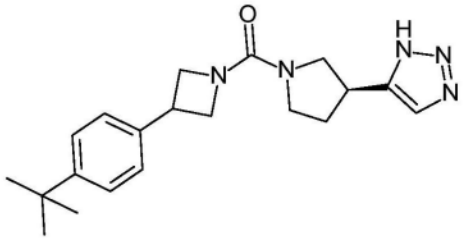
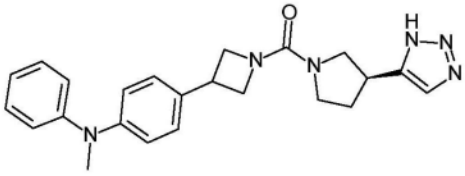
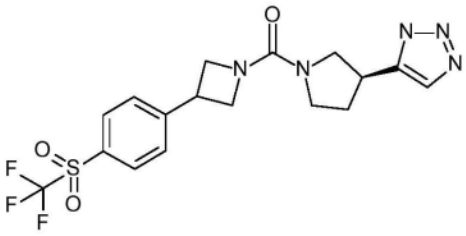
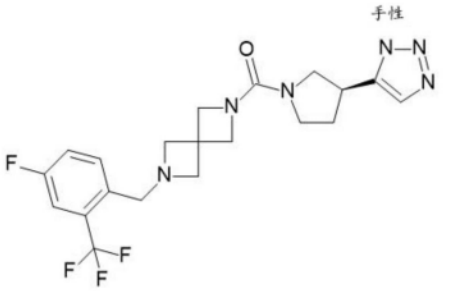
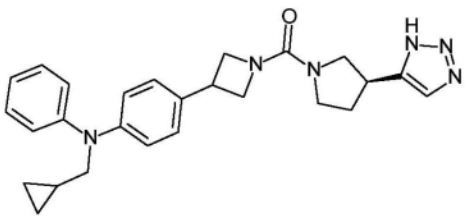
[1598]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
191	[3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB9) 和 1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑 (CAS RN 169750-38-3)	406.2 $[M+H]^+$
192	[3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB46) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	438.2 $[M+H]^+$
193	[3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB47) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	452.2 $[M+H]^+$
195	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB37) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	424.2 $[M+H]^+$
196	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	486.2 $[M+H]^+$

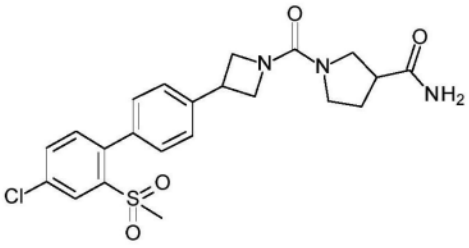
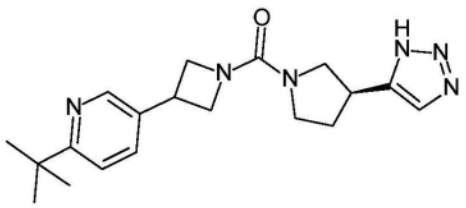
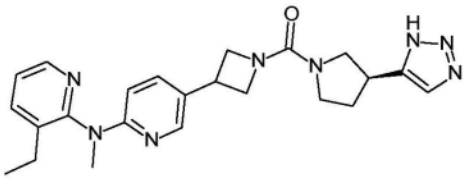
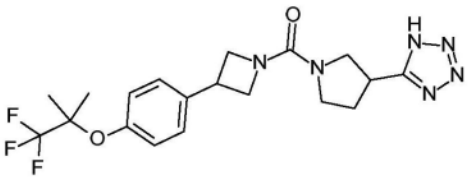
[1599]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
199	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷和 (CAS RN 2358505-83-4) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	408.2 $[M+H]^+$
200	[3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB48) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	452.2 $[M+H]^+$
203	[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB49) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	438.3 $[M+H]^+$
203	[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB50) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	486.3 $[M+H]^+$

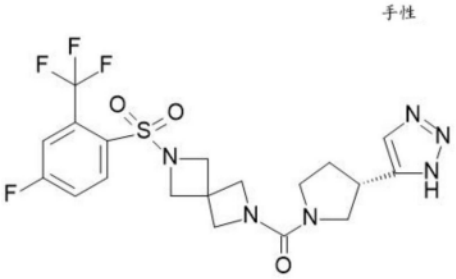
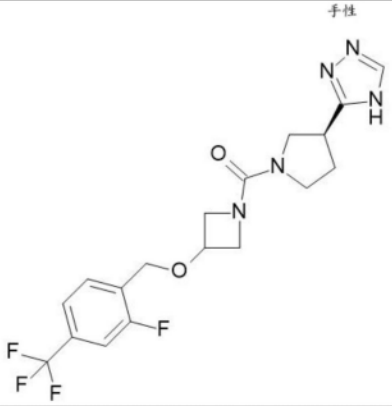
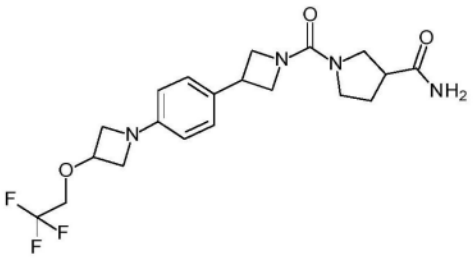
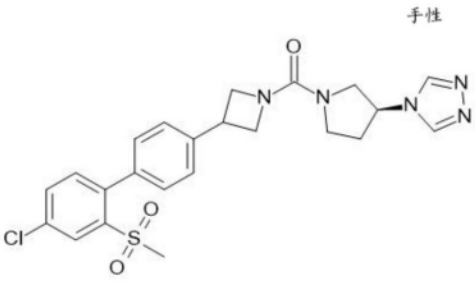
[1600]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
204	[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB51) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	354.3 $[M+H]^+$
210	[3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基-N-苯基-苯胺；4-甲基苯磺酸 (BB52) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	
211	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB53) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	430.2 $[M+H]^+$
215	[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷；三氟乙酸 (BB103) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	439.3 $[M+H]^+$
216	[3-[4-[N-(环丙基甲基)苯胺基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-(环丙基甲基)-N-苯基-苯胺 (BB54) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	443.4 $[M+H]^+$

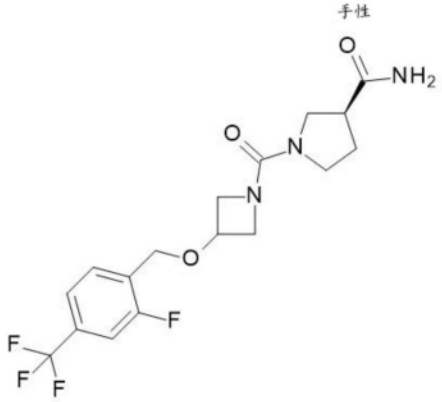
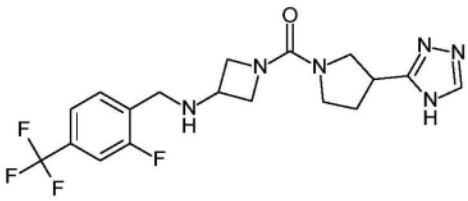
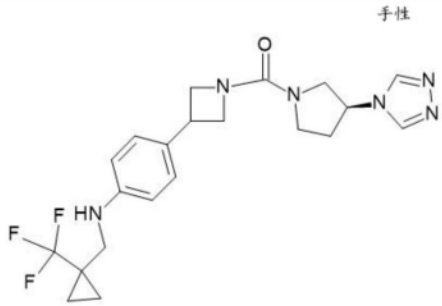
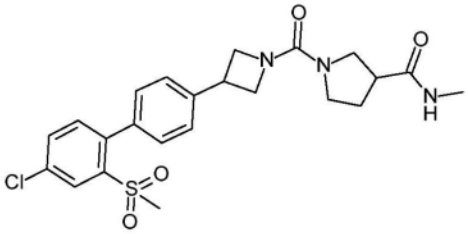
[1601]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
217	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和吡咯烷-3-甲酰胺；盐酸盐 (CAS RN 644972-57-6) HPLC YMC	462.2 $[M+H]^+$
219	[3-(6-叔丁基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-叔丁基-吡啶 (BB55) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	355.3 $[M+H]^+$
226	[3-[6-[(3-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		N-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-3-乙基-N-甲基-吡啶-2-胺 (BB56) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	433.3 $[M+H]^+$
231	[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB57) 和 5-吡咯烷-3-基-1H-四唑；盐酸盐 (CAS RN 1228583-52-5) HPLC YMC	425.3 $[M+H]^+$

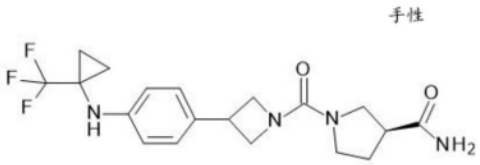
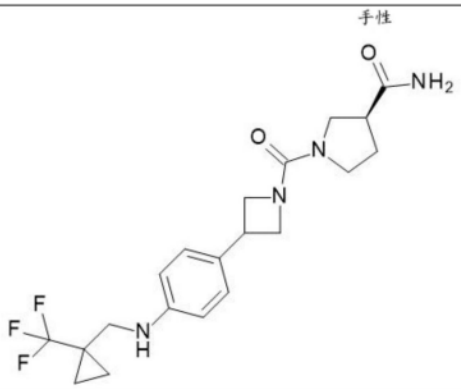
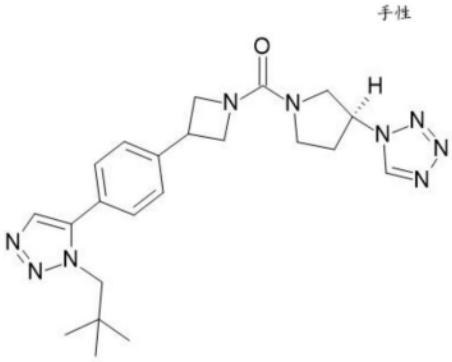
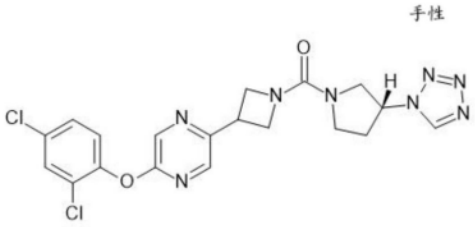
[1602]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
233	[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷；2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2428639-75-0) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC YMC	489.3 $[M+H]^+$
235	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	414.3 $[M+H]^+$
254	1-[3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB58) 和吡咯烷-3-甲酰胺；盐酸盐 (CAS RN 644972-57-6) HPLC YMC	427.3 $[M+H]^+$
261	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 4-(3S)-3-吡咯烷基-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN1234191-68-4)	486.3 $[M+H]^+$

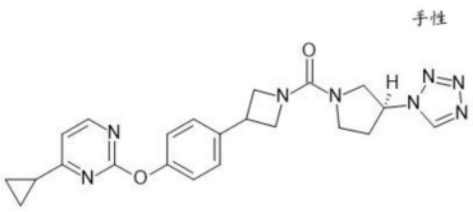
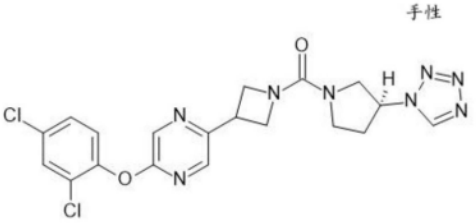
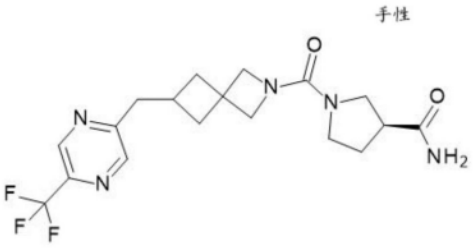
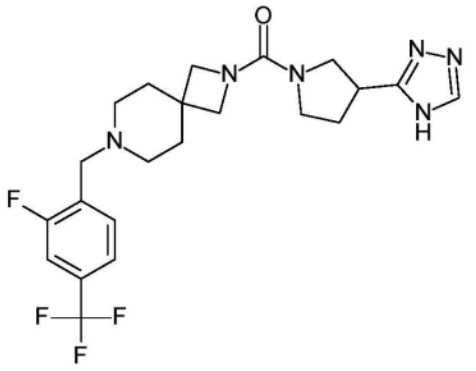
[1603]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
274	(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	390.3 $[M+H]^+$
286	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-胺；4-甲基苯磺酸 (BB99) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑；二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6)	413.3 $[M+H]^+$
292	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]苯胺；4-甲基苯磺酸 (BB80) 和 4-(3S)-3-吡咯烷基-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN1234191-68-4)	435.4 $[M+H]^+$
296	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 1007870-02-1) HPLC YMC	476.2 $[M+H]^+$

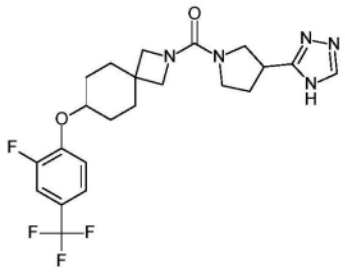
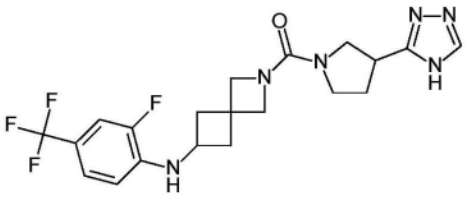
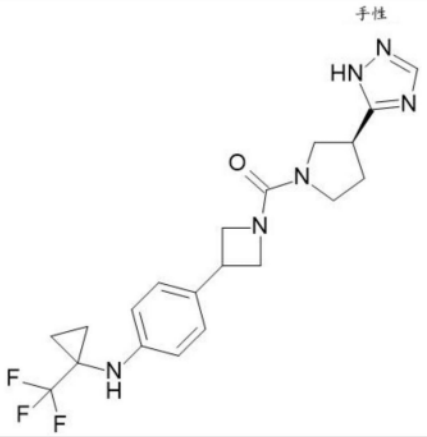
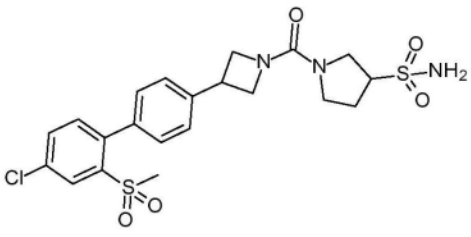
[1604]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
298	(3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[1-(三氟甲基)环丙基]苯胺；4-甲基苯磺酸(BB104)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0)	397.3 $[M+H]^+$
299	(3S)-1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]苯胺；4-甲基苯磺酸(BB80)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0)	411.3 $[M+H]^+$
316	[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑，4-甲基苯磺酸(BB45)和1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑(BB86)	436.3 $[M+H]^+$
318	[3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪，4-甲基苯磺酸(BB88)和1-[(3R)-吡咯烷-3-基]四唑(BB87)	461.3 $[M+H]^+$

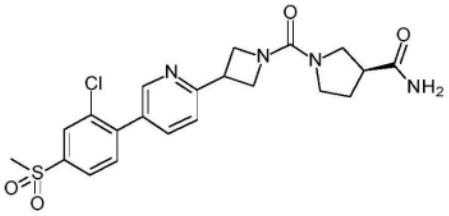
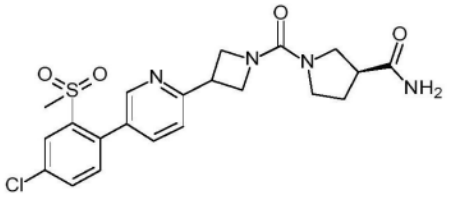
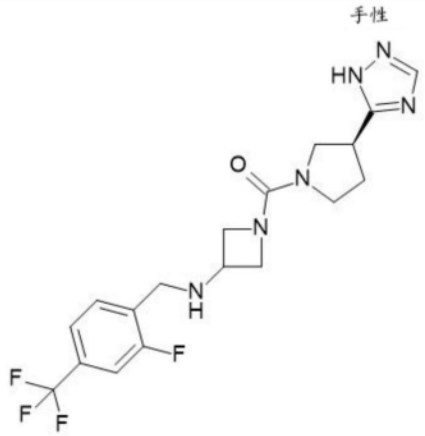
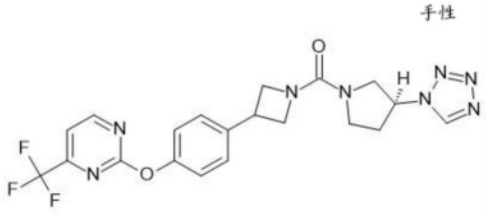
[1605]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
322	[3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-4-环丙基-嘧啶；4-甲基苯磺酸 (BB91) 和 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB86)	433.2 $[M+H]^+$
323	[3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪；4-甲基苯磺酸 (BB88) 和 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB86)	461.3 $[M+H]^+$
332	(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB89) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	398.2 $[M+H]^+$
333	[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB93) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑；二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC YMC	467.4 $[M+H]^+$

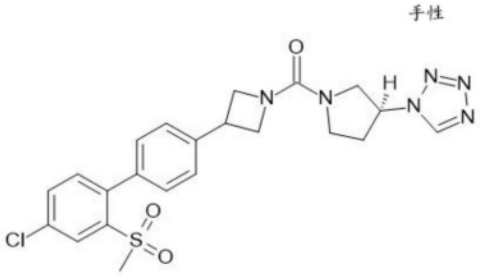
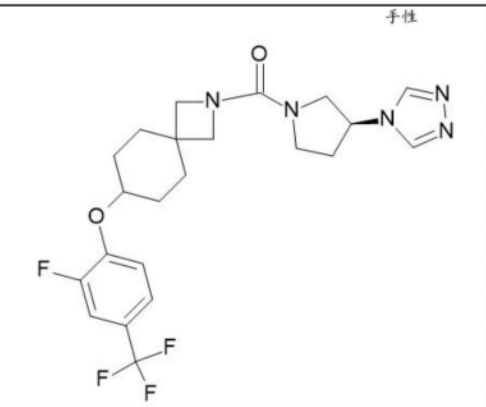
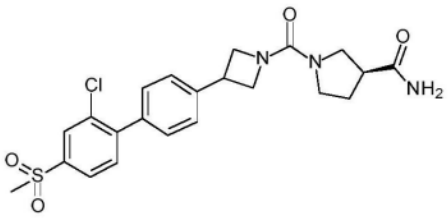
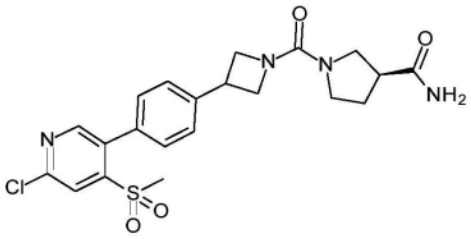
[1606]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
334	[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB81) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑；二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC YMC	468.3 $[M+H]^+$
335	[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯胺基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺；4-甲基苯磺酸 (BB100) 和 3-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑；二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC YMC	439.3 $[M+H]^+$
344	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[1-(三氟甲基)环丙基]苯胺；4-甲基苯磺酸 (BB104) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	421.3 $[M+H]^+$
359	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和吡咯烷-3-磺酰胺 (CAS RN 1208507-46-3) HPLC YMC	498.2 $[M+H]^+$

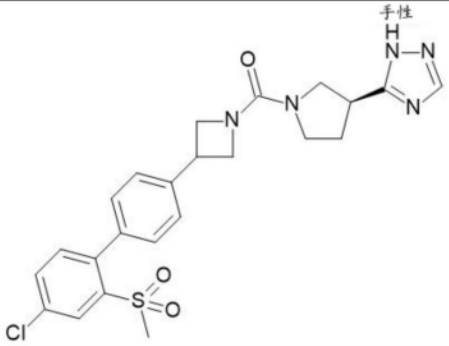
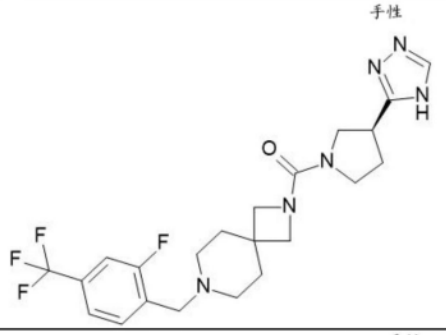
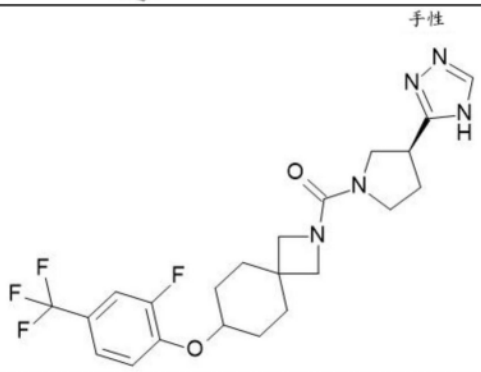
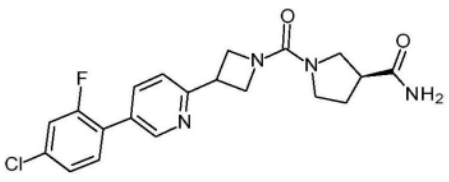
[1607]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
361	(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡啶；4-甲基苯磺酸(BB62)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	463.2 $[M+H]^+$
366	(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)吡啶；4-甲基苯磺酸(BB63)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	463.1 $[M+H]^+$
371	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-胺；4-甲基苯磺酸(BB99)和5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	413.2 $[M+H]^+$
377	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪；4-甲基苯磺酸(BB90)和1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑(BB86) HPLC YMC	461.2 $[M+H]^+$

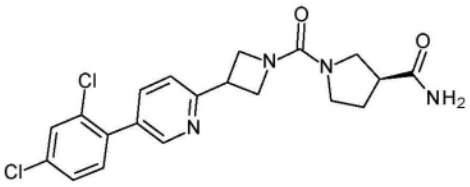
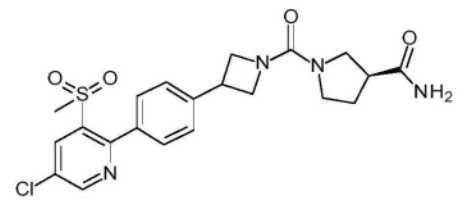
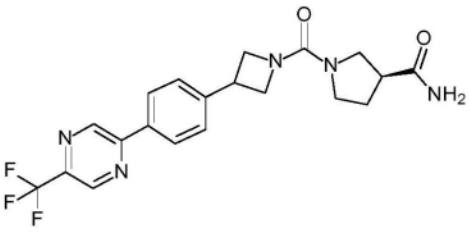
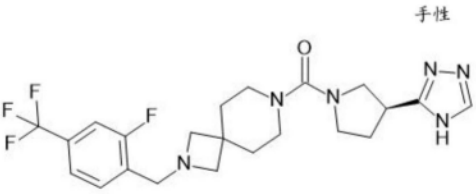
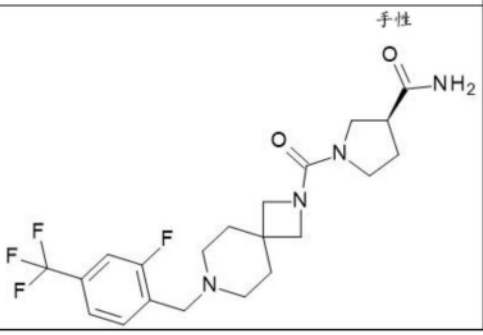
[1608]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
387	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB86)	487.2 $[M+H]^+$
389	[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB81) 和 4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑 (CAS RN 1234191-68-4)	468.4 $[M+H]^+$
390	(3S)-1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB50) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) 沉淀，过滤	462.2 $[M+H]^+$
393	(3S)-1-[3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-2-氯-4-甲基磺酰基-吡啶；4-甲基苯磺酸 (BB82) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	463.2 $[M+H]^+$

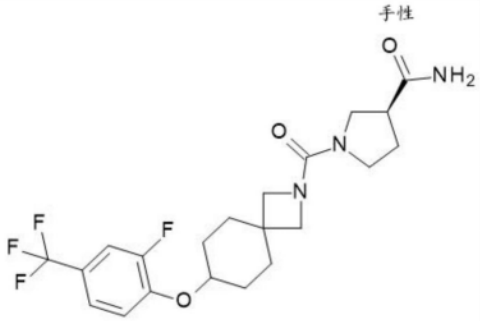
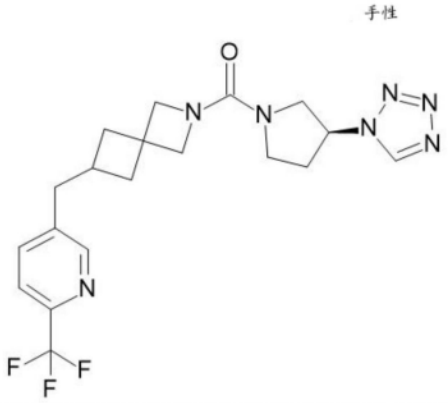
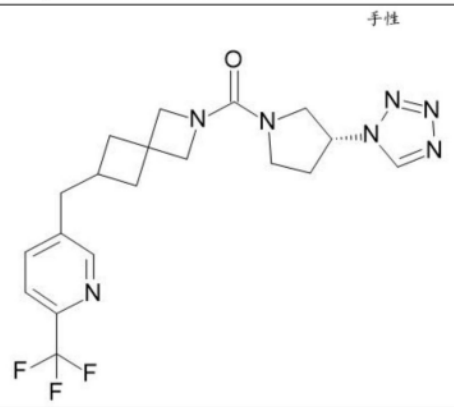
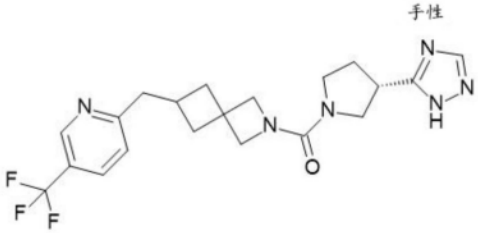
[1609]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
394	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	486.2 $[M+H]^+$
400	[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB93) 和 3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	467.3 $[M+H]^+$
402	[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB81) 和 3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	468.2 $[M+H]^+$
405	(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-氟-苯基)吡啶；4-甲基苯磺酸 (BB66) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) 沉淀，过滤	403.1 $[M+H]^+$

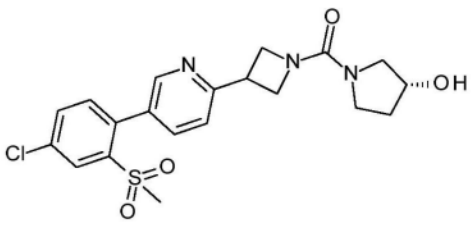
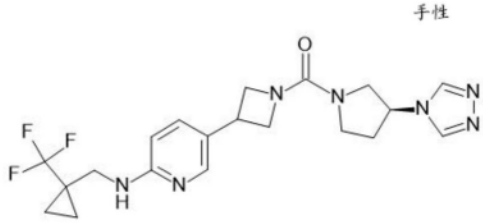
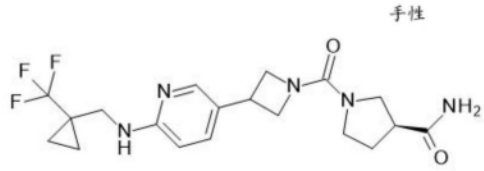
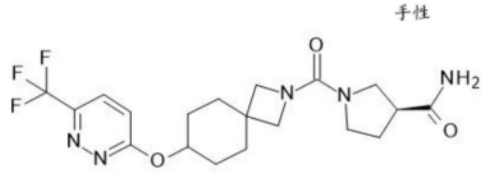
[1610]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
406	(3S)-1-[3-[5-(2,4-二氯苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶；4-甲基苯磺酸 (BB67) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	419.1 $[M+H]^+$
407	(3S)-1-[3-[4-(5-氯-3-甲基磺酰基-2-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-氯-3-甲基磺酰基-吡啶；4-甲基苯磺酸 (BB65) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	463.1 $[M+H]^+$
411	(3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-(三氟甲基)吡嗪；4-甲基苯磺酸 (BB69) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	420.1 $[M+H]^+$
413	[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷 (CAS RN 2428638-82-6) 和 3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	467.3 $[M+H]^+$
415	(3S)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB93) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	443.3 $[M+H]^+$

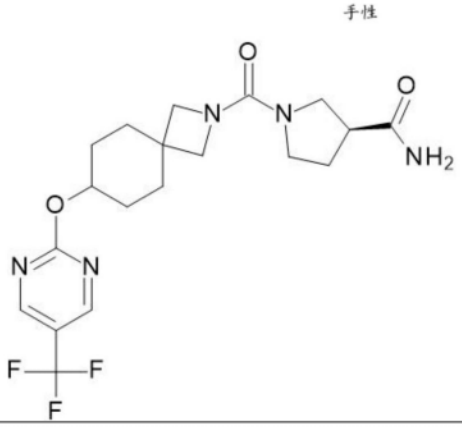
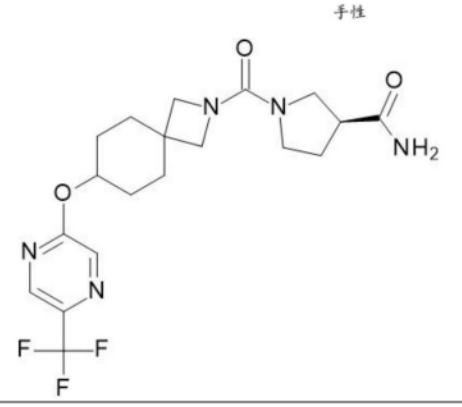
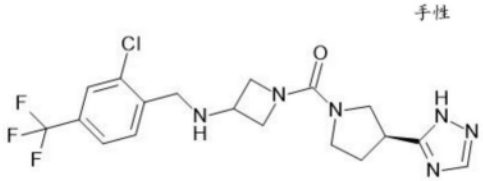
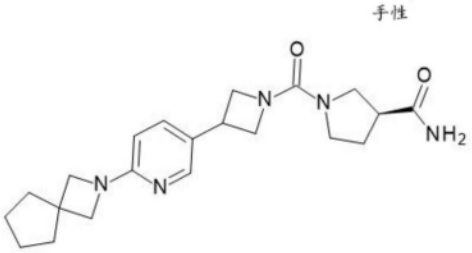
[1611]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
417	(3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB81) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	444.2 $[M+H]^+$
424	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB73) 和 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB86) HPLC YMC	422.2 $[M+H]^+$
427	[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB73) 和 1-[(3R)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB87) HPLC YMC	422.2 $[M+H]^+$
435	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸；6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (CAS RN 2855958-37-9) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	421.2 $[M+H]^+$

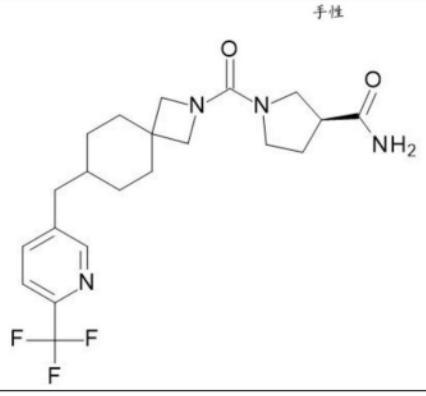
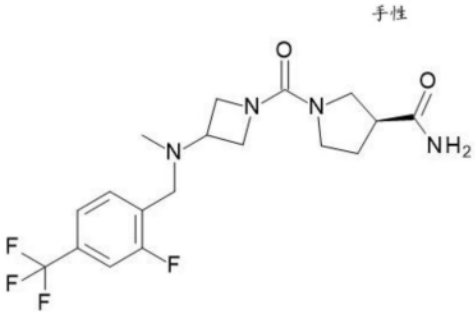
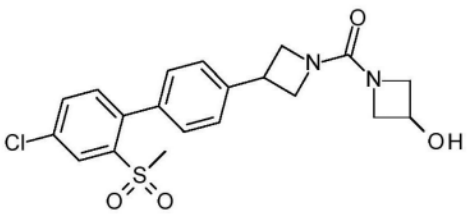
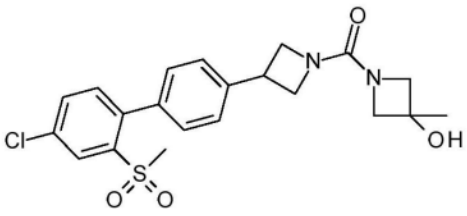
[1612]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
445	[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮		2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)吡啶；4-甲基苯磺酸(BB63)和R-3-吡咯烷醇(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	436.2 $[M+H]^+$
454	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		5-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡啶-2-胺；4-甲基苯磺酸(BB83)和4-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1,2,4-三唑(CAS RN 1234191-68-4)	436.4 $[M+H]^+$
468	(3S)-1-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		5-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡啶-2-胺；4-甲基苯磺酸(BB83)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0)	412.3 $[M+H]^+$
474	(3S)-1-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸(BB105)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	428.4 $[M+H]^+$

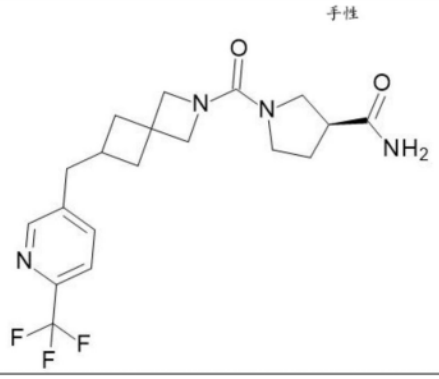
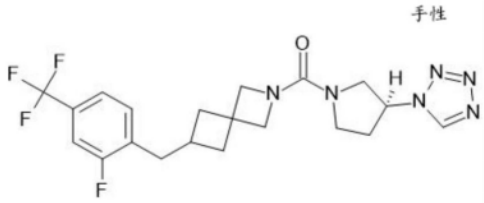
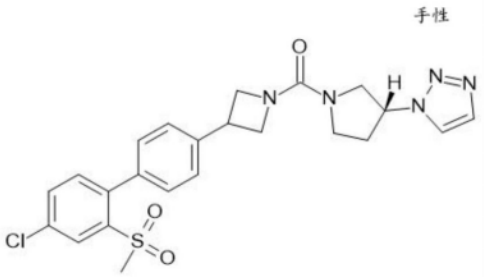
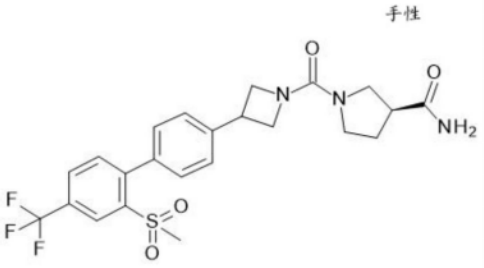
[1613]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
521	(3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸(BB101)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	428.3 $[M+H]^+$
529	(3S)-1-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸(BB102)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	428.3 $[M+H]^+$
534	[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		N-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-胺；4-甲基苯磺酸(CAS RN 2855958-94-8)和5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	429.2 $[M+H]^+$
544	(3S)-1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		2-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷；4-甲基苯磺酸(BB71)和(3S)-吡咯烷-3-甲酰胺(CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	384.2 $[M+H]^+$

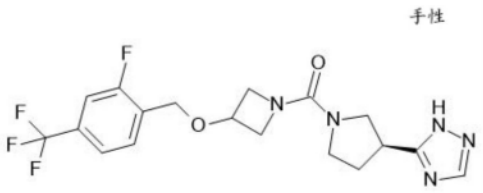
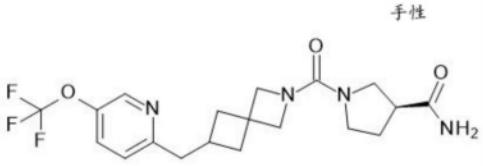
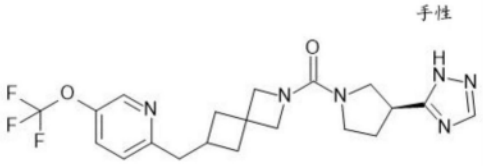
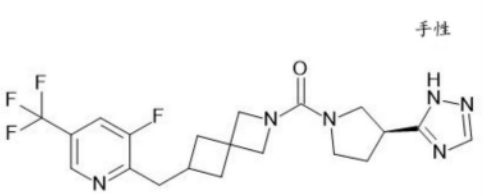
[1614]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
548	(3S)-1-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸 (BB97) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	425.4 $[M+H]^+$
550	(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-N-甲基-氮杂环丁烷-3-胺；4-甲基苯磺酸 (BB72) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	403.2 $[M+H]^+$
558	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和氮杂环丁烷-3-醇 (CAS RN 45347-82-8) HPLC YMC	421.1 $[M+H]^+$
559	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇；2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 256931-54-1) HPLC YMC	435.1 $[M+H]^+$

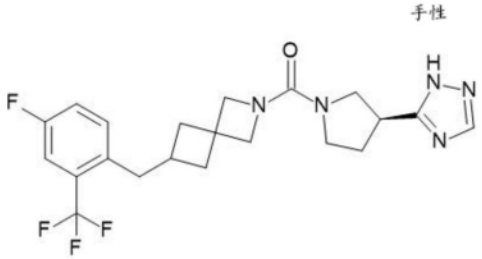
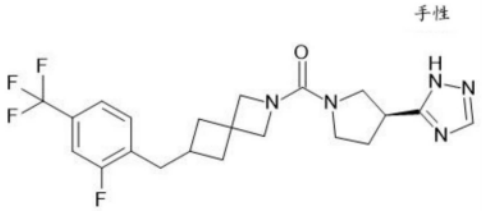
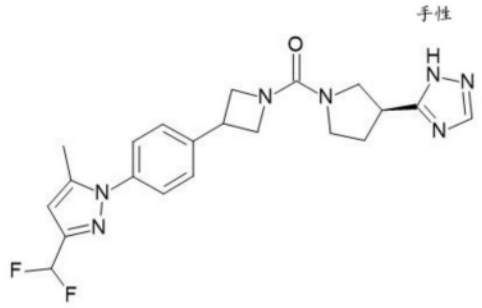
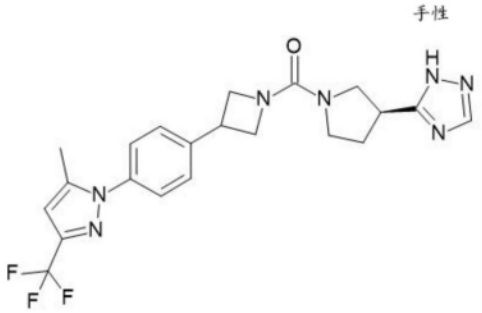
[1615]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
565	(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB73) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	397.2 $[M+H]^+$
583	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB94) 和 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑 (BB86)	439.2 $[M+H]^+$
610	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB44) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	486.2 $[M+H]^+$
621	(3S)-1-[3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB74) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) 在 SiO2 柱上纯化	496.2 $[M+H]^+$

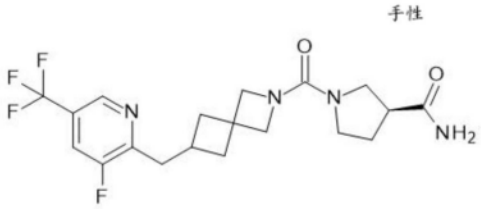
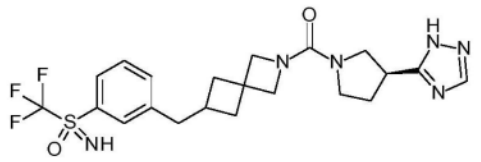
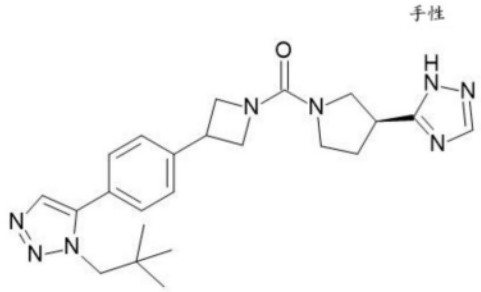
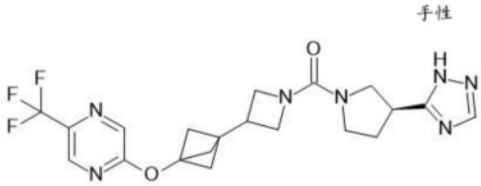
[1616]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
623	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	414.2 $[M+H]^+$
628	(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		4-甲基苯磺酸；6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (CAS 2855958-60-8) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0)	413.2 $[M+H]^+$
629	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸；6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (CAS 2855958-60-8) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	437.2 $[M+H]^+$
650	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB106) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	439.3 $[M+H]^+$

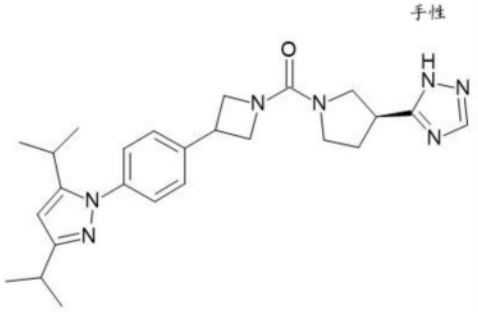
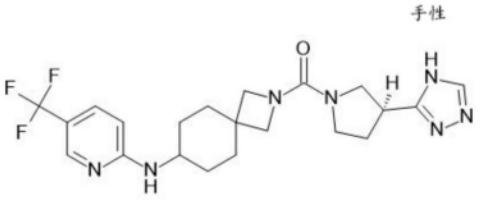
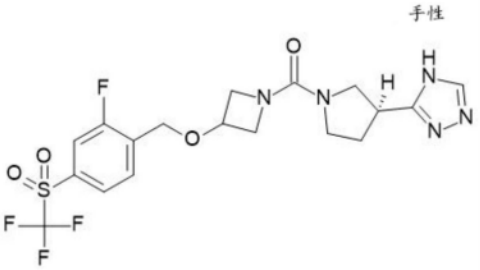
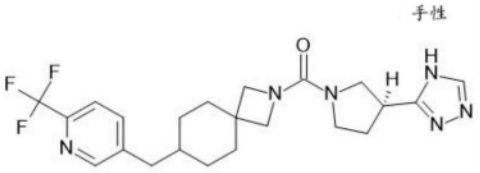
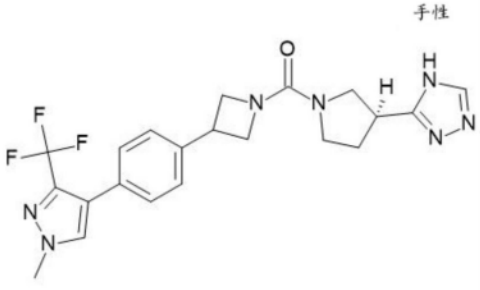
[1617]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
653	[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸(BB107)和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	438.3 $[M+H]^+$
654	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸(BB94) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	438.3 $[M+H]^+$
670	[3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑；4-甲基苯磺酸(BB75) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	428.3 $[M+H]^+$
671	[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑；4-甲基苯磺酸(BB76) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	446.3 $[M+H]^+$

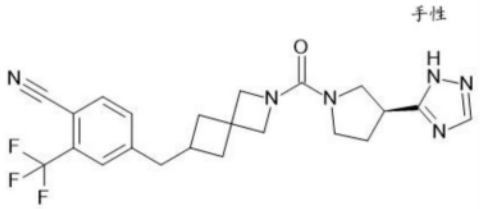
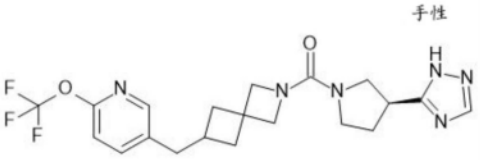
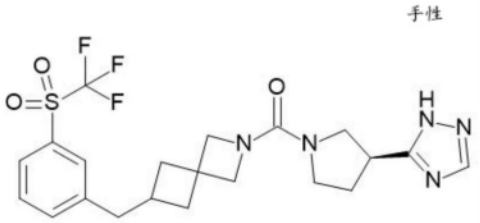
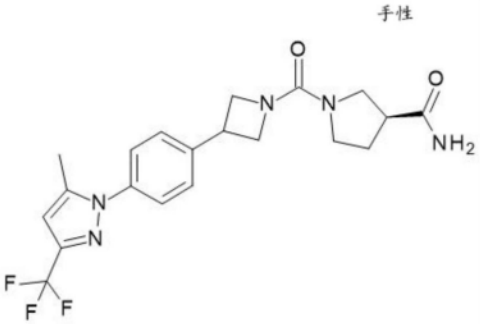
[1618]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
673	(3S)-1-[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷；4-甲基苯磺酸 (BB106) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	415.3 $[M+H]^+$
679	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		[3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)苯基]-亚氨基-氧代-(三氟甲基)-λ⁶-硫烷；4-甲基苯磺酸 (BB108) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	483.4 $[M+H]^+$
689	[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑 4-甲基苯磺酸 (BB45) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	435.5 $[M+H]^+$
693	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		2-[[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪；4-甲基苯磺酸 (BB109) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	450.4 $[M+H]^+$

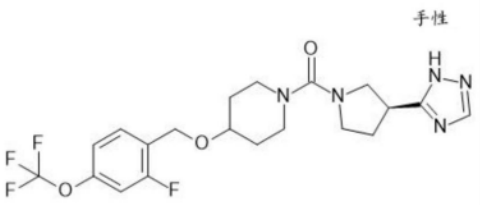
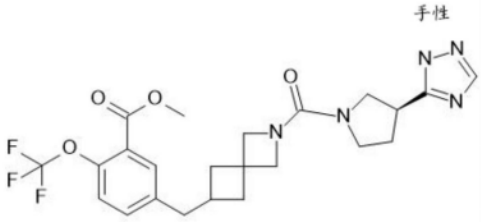
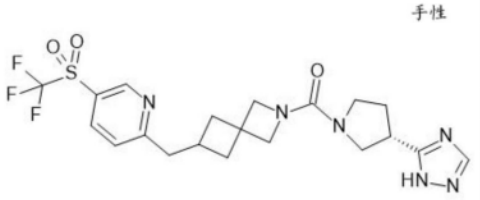
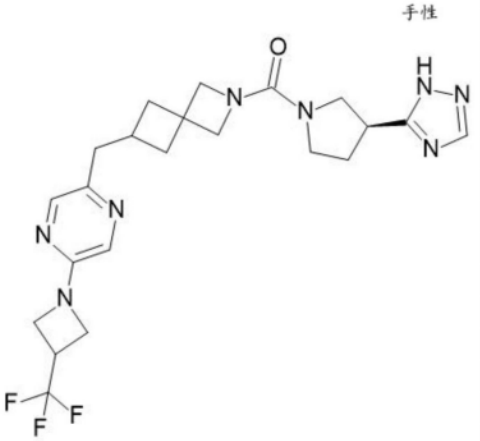
[1619]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
695	[3-[4-(3,5-二异丙基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3,5-二异丙基-吡唑；4-甲基苯磺酸(BB77)和5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	446.5 $[M+H]^+$
697	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		N-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-胺；4-甲基苯磺酸(BB95)和3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6)	450.3 $[M+H]^+$
700	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸(BB96)和3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6)	478.2 $[M+H]^+$
701	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷；4-甲基苯磺酸(BB97)和3-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6)	449.3 $[M+H]^+$
715	[3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑；4-甲基苯磺酸(BB98)和5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6)	446.3 $[M+H]^+$

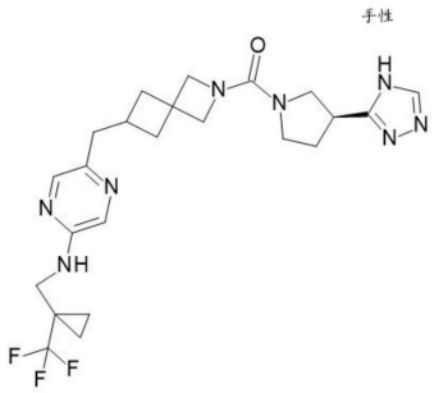
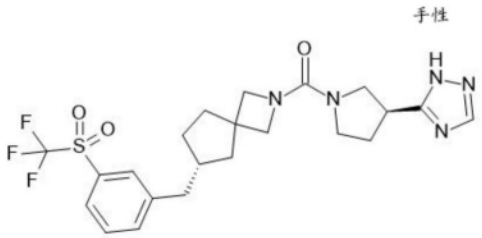
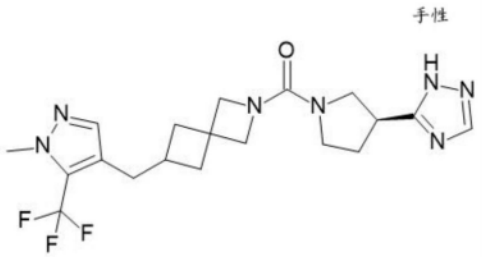
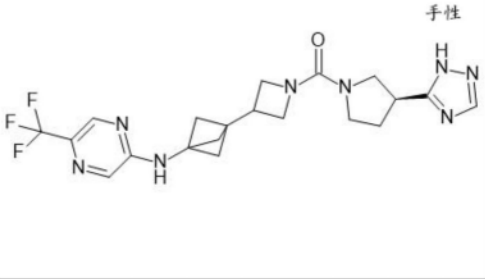
[1620]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
734	4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈		4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲基)苯甲腈; 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2855958-25-5) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	445.3 $[M+H]^+$
735	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸; 6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (CAS RN 2855958-60-8) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	437.3 $[M+H]^+$
736	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸; 6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (CAS RN 2763646-33-7) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	484.3 $[M+H]^+$
754	(3S)-1-[3-[4-[5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑; 4-甲基苯磺酸 (BB76) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) HPLC YMC	422.2 $[M+H]^+$

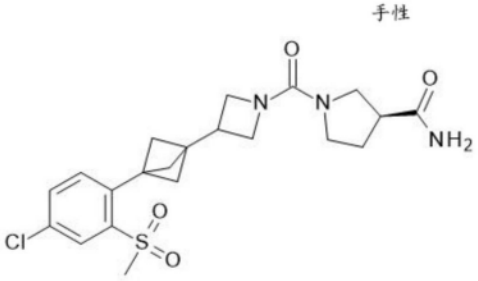
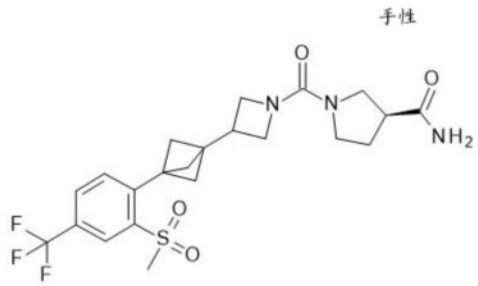
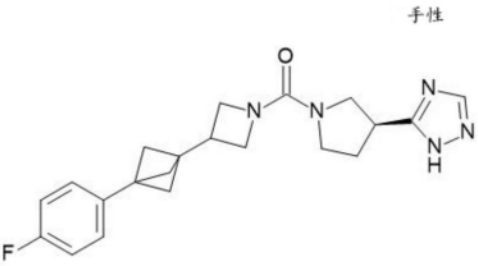
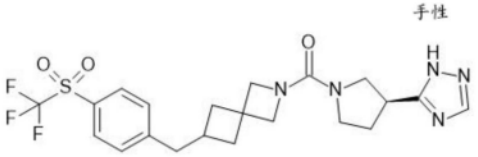
[1621]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
761	[4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶 (BB 85) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	458.2 $[M+H]^+$
765	5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯		5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯；4-甲基苯磺酸 (BB92) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	494.2 $[M+H]^+$
768	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸；6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (BB117) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	485.2 $[M+H]^+$
771	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		2,2,2-三氟乙酸；6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (BB118) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	475.3 $[M-H]^-$

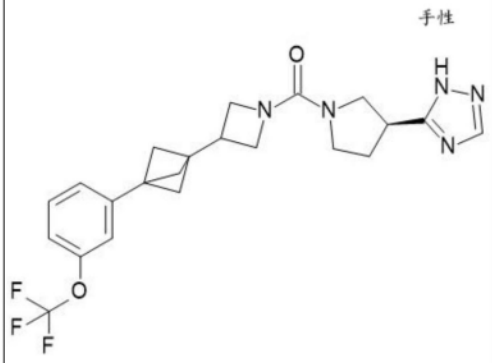
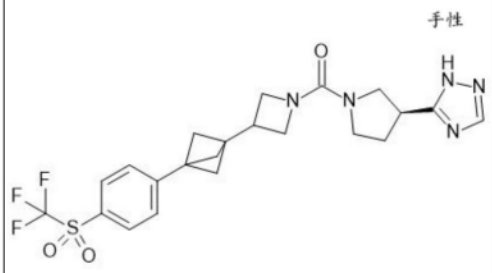
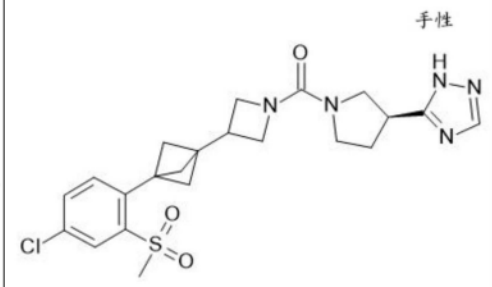
[1622]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
772	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡嗪-2-胺；2,2,2-三氟乙酸 (BB119) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	489.4 $[M-H]^-$
776	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S 或 6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		4-甲基苯磺酸；(6S 或 6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷 (BB110) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	498.3 $[M+H]^+$
780	[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		4-甲基苯磺酸；(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷 (BB111) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	424.3 $[M+H]^+$
790	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		N-[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺；2,2,2-三氟乙酸 (BB116) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	449.2 $[M+H]^+$

[1623]

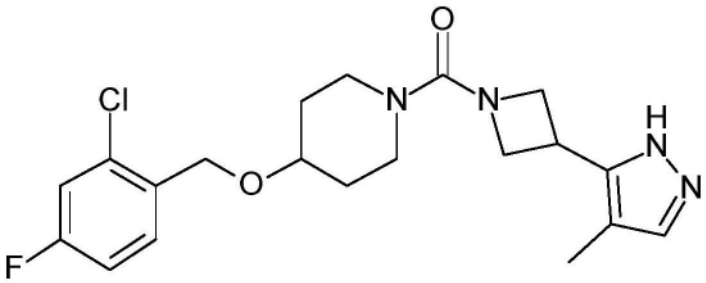
实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
804	(3S)-1-[3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB78) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) 在 SiO2 柱上纯化	452.1 $[M+H]^+$
808	(3S)-1-[3-[3-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[3-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB79) 和 (3S)-吡咯烷-3-甲酰胺 (CAS RN 573704-64-0) 在 SiO2 柱上纯化	486.1 $[M+H]^+$
813	[3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷；2,2,2-三氟乙酸 (BB112) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	382.2 $[M+H]^+$
822	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		2,2,2-三氟乙酸；6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (BB113) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	484.2 $[M+H]^+$

[1624]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
831	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		2,2,2-三氟乙酸；3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷 (BB114) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	448.3 $[M+H]^+$
840	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		2,2,2-三氟乙酸；3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷 (BB115) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6) HPLC YMC	496.2 $[M+H]^+$
841	[3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸 (BB78) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑 (CAS RN 2165724-79-6)	476.1 $[M+H]^+$

[1625] 实例8

[1626] [4-[(2-氯-4-氟-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[3-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮

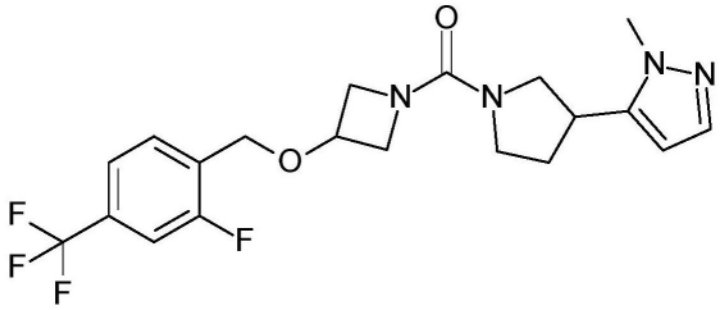
[1627] 

[1628] 向5-(氮杂环丁烷-3-基)-4-甲基-1H-吡唑2,2,2-三氟乙酸(20mg,80μmol,CAS RN 1361115-19-6)在DCM(1mL)中的溶液添加DIPEA(42μL,239μmol),然后一次性添加4-硝基苯基氯甲酸酯(15.2mg,75.6μmol,CAS RN 7693-46-1)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应

混合物蒸发至干。将残余物吸收在二噁烷(1mL)中。一次性添加4-[(2-氯-4-氟苯基)甲氧基]哌啶(28mg,80μmol,CAS RN 1098356-25-2)后,将混合物在室温下搅拌2小时。添加2M NaOH水溶液(796μl,1.59mmol)并且将RM加热至80℃过夜。冷却后,将混合物用EtOAc萃取三次。将有机层经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。将产物使用HPLC方法YMC来进行纯化,以得到所需化合物,其为黄色无定形物(0.002g;6.72%)。MS(ESI):m/z=407.2[M+H]+。

[1629] 实例13

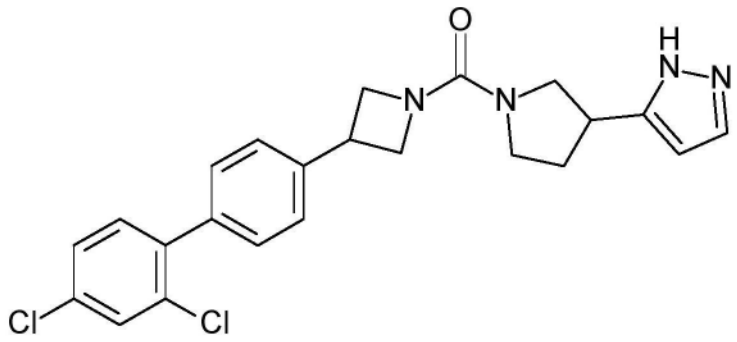
[1630] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(2-甲基吡唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1631] 

[1632] 向(3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基)(3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(73mg,177μmol,实例1)在THF(1mL)中的冰冷溶液添加叔丁醇钾(23.8mg,212μmol)。向RM逐滴添加碘甲烷(12.2μl,195μmol)并且在0℃下搅拌5min。将RM温热至室温并且继续搅拌30min。将RM用水淬灭,并且倒在EtOAc上方。将水层通过EtOAc来萃取三次,并且将合并的有机层经MgSO4干燥。将溶剂在真空中去除。将粗产物通过HPLC方法GN来进行纯化。收集了两个相同质量的样品。假设这是由于甲基化为所需产物和互变异构体。2D NMR确认第一洗脱化合物为所需产物,其以无色油状物的形式获得(10mg;12.6%)。MS(ESI):m/z=427.3[M+H]+。

[1633] 实例17

[1634] [3-[4-(2,4-二氯苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1635] 

[1636] 将(2,4-二氯苯基)硼酸(104mg,547μmol,CAS RN 68716-47-2)、(3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基)(3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(205.2mg,547μmol,BB3)、碳酸钾(378mg,2.73mmol)、水(257μL)和四(三苯基膦)钯(0)(31.6mg,27.3μmol)在THF(2.57mL)中的悬浮液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在25g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc/乙醇(3/1)(70:30至10:

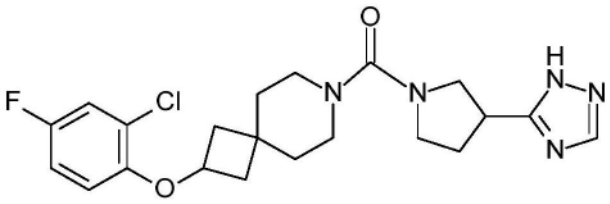
90),以得到所需化合物,其为无色固体。将产物使用HPLC方法YMC来进行纯化,以得到所需产物,其为无色泡沫(47.3mg;19.6%)。MS(ESI):m/z=441.2[M+H]$^+$。

[1637] 实例42

[1638] (+)-或(-)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1639] 和实例43

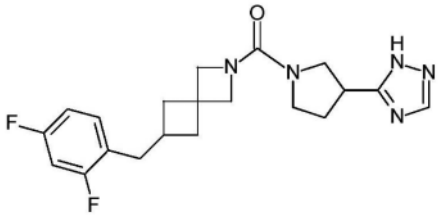
[1640] (-)-或(+)-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1641] 

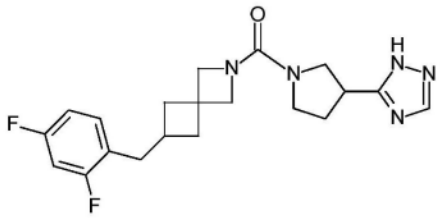
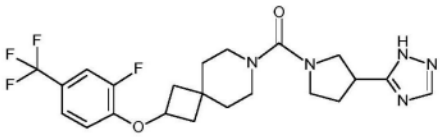
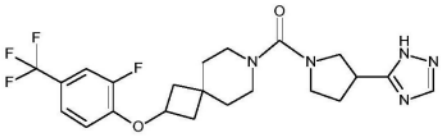
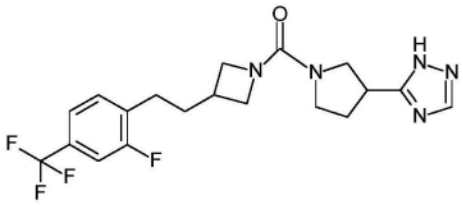
[1642] 向2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(38mg,143μmol,CAS RN 2135785-78-1)在ACN(1.5mL)中的溶液添加TEA(160μL,1.5mmol),然后一次性添加二(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酮(23.5mg,143μmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。一次性添加5-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑二盐酸盐(30.3mg,143μmol,CAS RN 1909337-56-9)后,将澄清溶液在65℃下搅拌过夜。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc进行萃取。将有机层用5% NaHCO3水溶液、0.5M HCl水溶液和盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。将外消旋体通过SFC方法IC1来进行分离,以得到所需化合物42(第一次洗脱),其为淡黄色冻干固体(0.022g;31.8%)。MS(ESI):m/z=434.3[M+H]$^+$,以及化合物43(第二次洗脱),其为淡黄色冻干固体(0.025g;36.2%)。MS(ESI):m/z=434.3[M+H]$^+$。

[1643] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例42和实例43所述的合成方法进行合成。

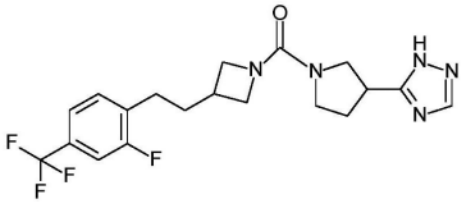
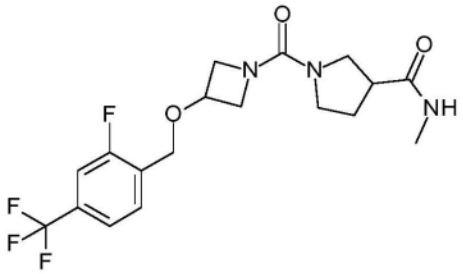
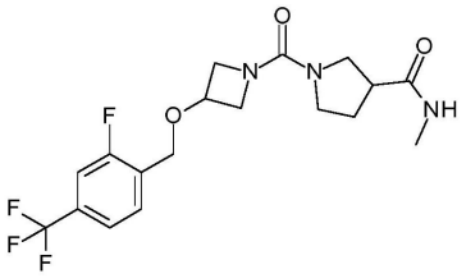
[1644]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
48	(+)-或(-)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸(BB10)和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第一次洗脱	388.3 [M+H]$^+$

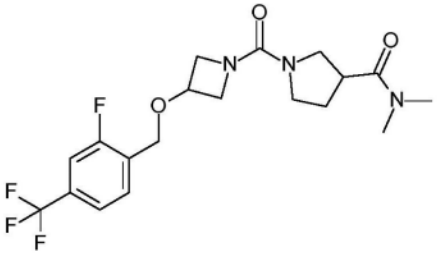
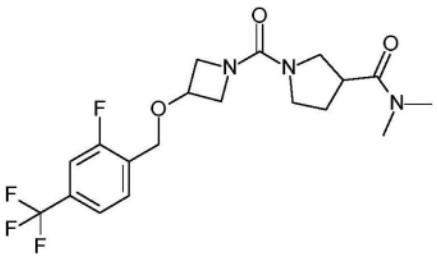
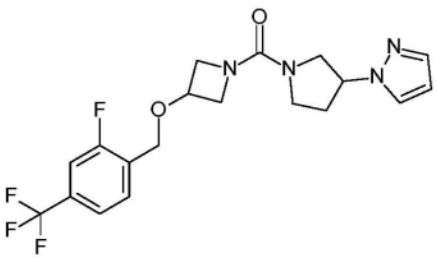
[1645]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
49	(-)- 或 (+)-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB10) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第二次洗脱	388.3 $[M+H]^+$
51	(+)- 或 (-)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB11) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第一次洗脱	468.3 $[M+H]^+$
52	(-)- 或 (+)-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB11) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第二次洗脱	468.3 $[M+H]^+$
60	(+)- 或 (-)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2411577-40-5) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9) HPLC 方法 AD 第一次洗脱	412.3 $[M+H]^+$

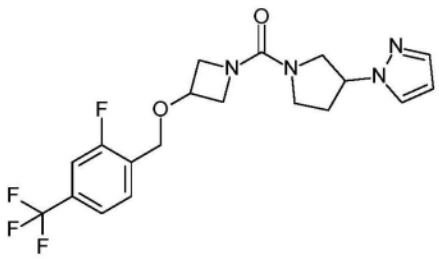
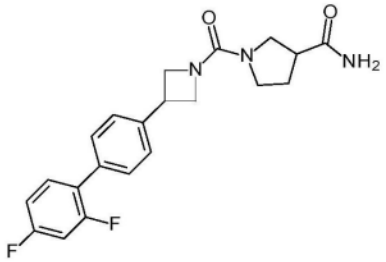
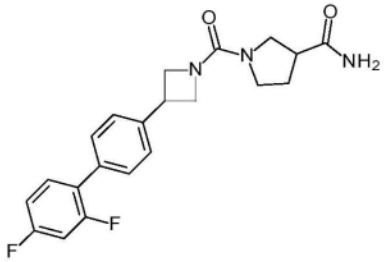
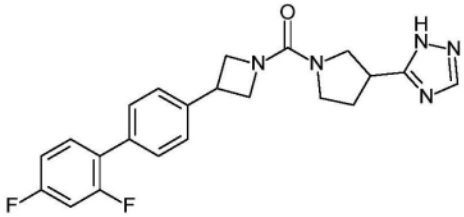
[1646]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
61	(-)- 或 (+)-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2411577-40-5) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑盐酸盐 (CAS RN 1909337-56-9) HPLC 方法 AD 第二次洗脱	412.3 $[M+H]^+$
67	(+)- 或 (-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (CAS RN 1007870-02-1) 手性 SFC 方法 IC 第一次洗脱	404.2 $[M+H]^+$
68	(-)- 或 (+)-(3R)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (CAS RN 1007870-02-1) SFC 方法 IC 第二次洗脱	404.2 $[M+H]^+$

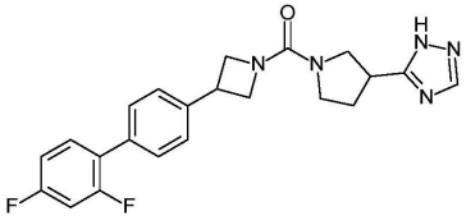
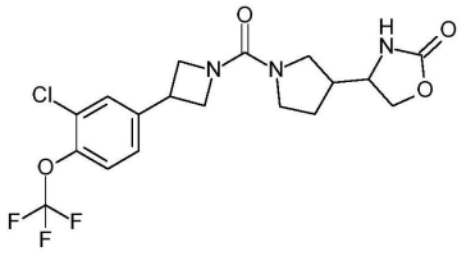
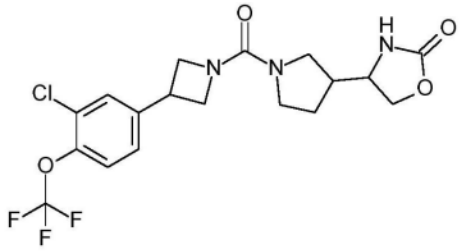
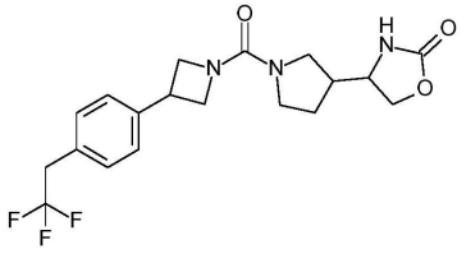
[1647]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
69	(+)- 或 (-)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 N,N-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (CAS RN 1211573-00-0) SFC 方法 ADH1 第一次洗脱	418.4 $[M+H]^+$
70	(-)- 或 (+)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N,N-二甲基-吡咯烷-3-甲酰胺		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 N,N-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (CAS RN 1211573-00-0) SFC 方法 ADH1 第二次洗脱	418.4 $[M+H]^+$
71	(+)- 或 (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-吡咯烷-3-基吡唑二盐酸盐 (CAS RN 1242339-08-7) SFC 方法 IA 第一次洗脱	413.3 $[M+H]^+$

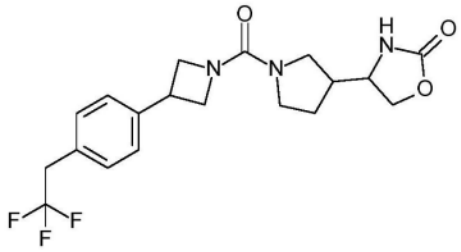
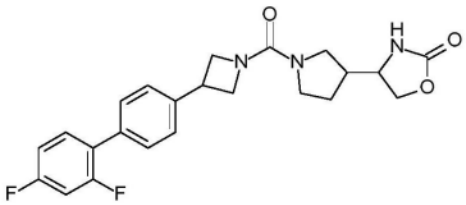
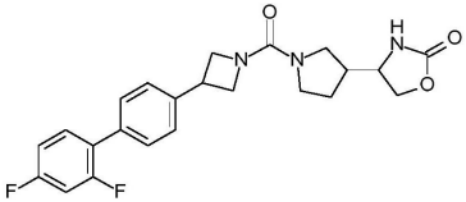
[1648]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
72	(-)- 或 (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-吡唑-1-基吡咯烷-1-基]甲酮		3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (CAS RN 2135785-94-1) 和 1-吡咯烷-3-基吡唑二盐酸盐 (CAS RN 1242339-08-7) SFC 方法 IA 第二次洗脱	413.4 $[M+H]^+$
73	(+)- 或 (-)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和吡咯烷-3-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN1673553-81-5) SFC 方法 OJH 第一次洗脱	386.3 $[M+H]^+$
74	(-)- 或 (+)-1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和吡咯烷-3-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN1673553-81-5) SFC 方法 OJH 第二次洗脱	386.3 $[M+H]^+$
86	(-)- 或 (+)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC 方法 NR 第二次洗脱	410.3 $[M+H]^+$

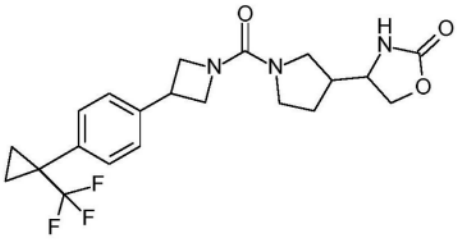
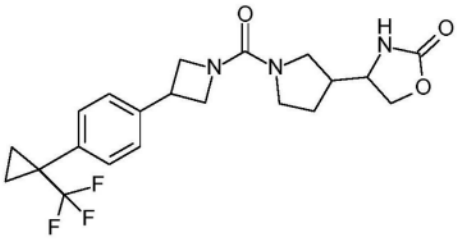
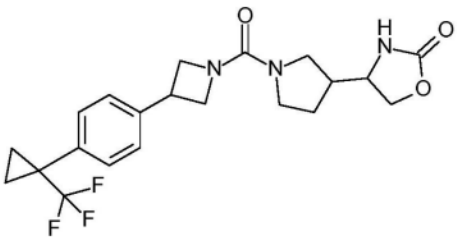
[1649]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
87	(+)- 或 (-)-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC 方法 NR 第一次洗脱	410.3 $[M+H]^+$
90	4-[1-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1260891-17-5) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) HPLC 方法 OD2 第一次洗脱，2 种异构体的混合物	434.3 $[M+H]^+$
91	4-[1-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1260891-17-5) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) HPLC 方法 OD2 第二次洗脱，2 种异构体的混合物	434.3 $[M+H]^+$
100	4-[1-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷 (CAS RN 2377009-78-2) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) HPLC 方法 GN 第二次洗脱，2 种异构体的混合物	398.3 $[M+H]^+$

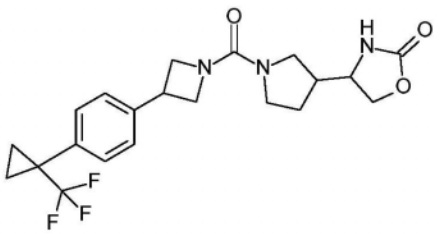
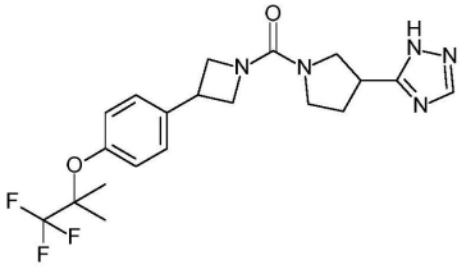
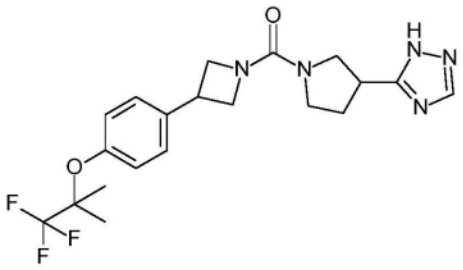
[1650]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
101	4-[1-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷 (CAS RN 2377009-78-2) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) HPLC 方法 GN 第一次洗脱，2 种异构体的混合物	398.3 $[M+H]^+$
105	4-[1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) SFC 方法 OJH1 第一次洗脱，2 种异构体的混合物	428.3 $[M+H]^+$
106	4-[1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB12) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) SFC 方法 OJH1 第二次洗脱，2 种异构体的混合物	428.3 $[M+H]^+$

[1651]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
109	4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸(BB9) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮(CAS RN 1888977-61-4) 1) HPLC 方法 NR 与 110+111 一起进行第二次洗脱 2) SFC 方法 ODH 第一次洗脱	424.3 $[M+H]^+$
110	4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸(BB9) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮(CAS RN 1888977-61-4) 1) HPLC 方法 NR 与 109+111 一起进行第二次洗脱 2) SFC 方法 ODH 第二次洗脱	424.3 $[M+H]^+$
111	4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸(BB9) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮(CAS RN 1888977-61-4) 1) HPLC 方法 NR 与 109+110 一起进行第二次洗脱 2) SFC 方法 ODH 第三次洗脱	424.3 $[M+H]^+$

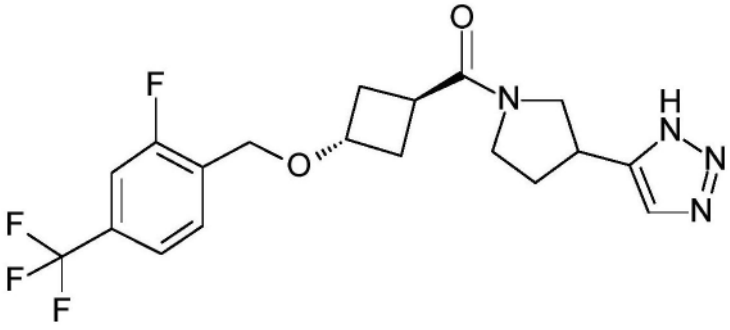
[1652]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
118	4-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮		3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB9) 和 4-吡咯烷-3-基噁唑烷-2-酮 (CAS RN 1888977-61-4) HPLC 方法 NR 第一次洗脱	424.3 $[M+H]^+$
125	(+)- 或 (-)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB24) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第一次洗脱	424.3 $[M+H]^+$
126	(-)- 或 (+)-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB24) 和 5-吡咯烷-3-基-4H-1,2,4-三唑二盐酸盐 (CAS RN 1909319-47-6) HPLC 方法 AD 第一次洗脱	424.3 $[M+H]^+$

[1653] 实例83

[1654] 反式-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁基]-[3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1655]

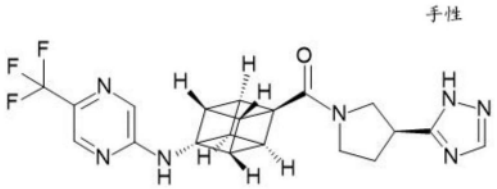


[1656] 向反式-3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁烷甲酸(50mg,132μmol,BB13)和5-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑(18.2mg,132μmol,CAS RN 1517602-91-3)在DMF(0.34mL)中的溶液添加HATU(55mg,145μmol)和DIPEA(92μL,0.53mmol),并且将混合物在室

温下搅拌过夜。将产物通过HPLC方法GN来进行纯化,以得到所需化合物,其为淡黄色油状物(0.036g;50.5%)。MS(ESI):m/z＝412.2[M+H]$^+$。

[1657] 实例821

[1658] [(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-基]甲酮

[1659] 

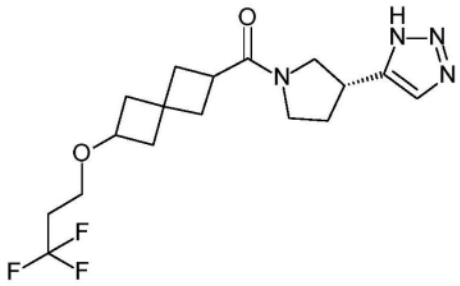
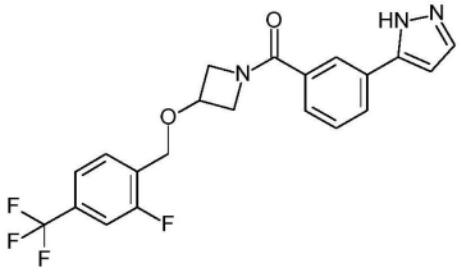
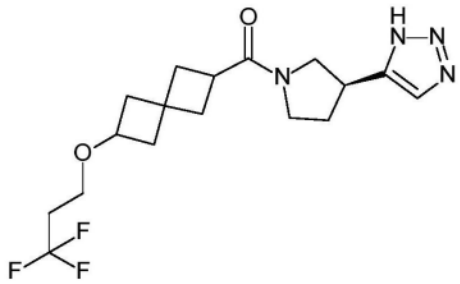
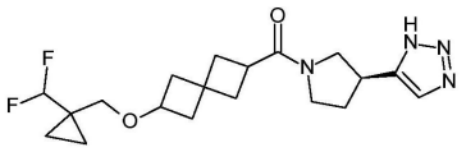
[1660] 类似于实例1,从5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-1,2,4-三唑(CAS RN 2165724-79-6)和4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-甲酸(BB84)开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z＝430.1[M+H]+。

[1661] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例83所述的合成方法进行合成。

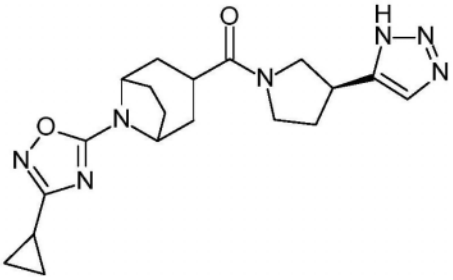
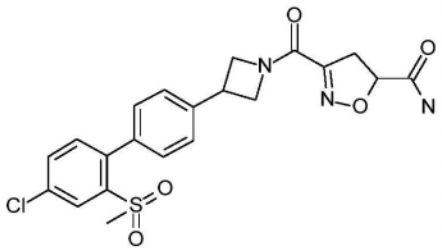
[1662]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z

[1663]

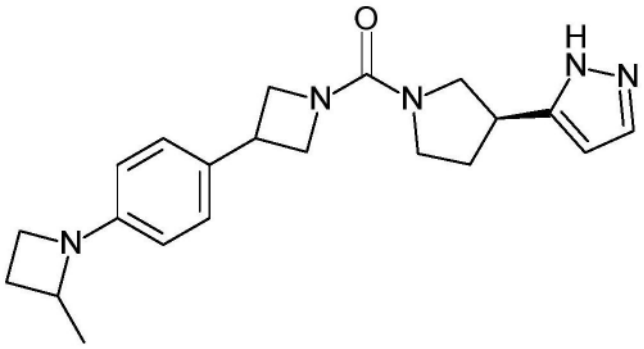
实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
168	[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸锂 (BB38) 和 5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166044-57-9)	371.2 $[M-H]^-$
181	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮		3-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸 (CAS RN 850375-11-0) 和 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷 (CAS RN 1121597-80-5) HPLC 方法 YMC	420.2 $[M+H]^+$
186	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸锂 (BB38) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0) HPLC 方法 GN	373.1 $[M+H]^+$
187	[2-[[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基]螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		2-[[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸 (BB43) 和 5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑 (CAS RN 2166205-35-0)	384.2 $[M+H]^+$

[1664]

实例	系统名	结构	结构单元 色谱参数 洗脱顺序	MS m/z
188	[8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸(BB42)和5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-1H-三唑(CAS RN 2166205-35-0) HPLC 方法 YMC	384.2 $[M+H]^+$
460	3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷；4-甲基苯磺酸(BB44)和5-氨基甲酰基-4,5-二氢异噁唑-3-甲酸(BB70) HPLC 方法 GN	461.2 $[M+H]^+$

[1665] 实例92

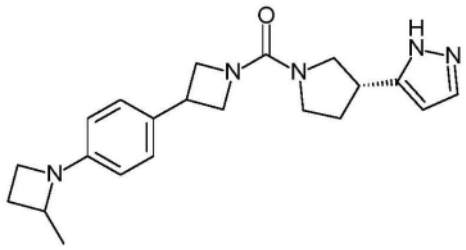
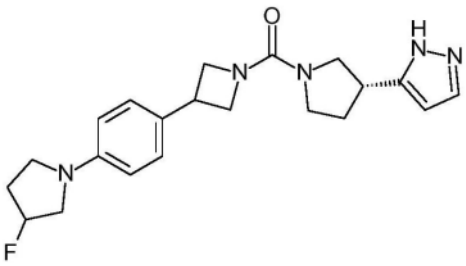
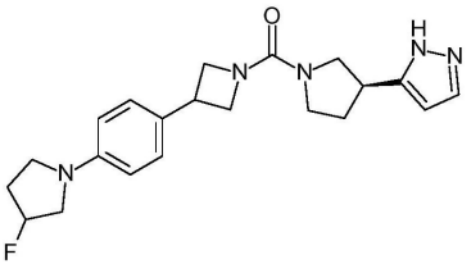
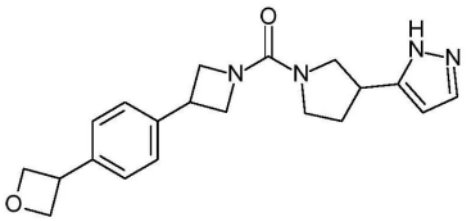
[1666] [3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1667] 

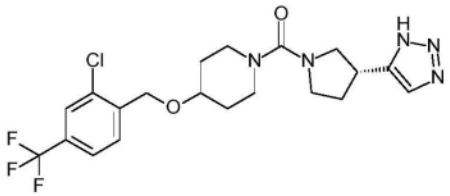
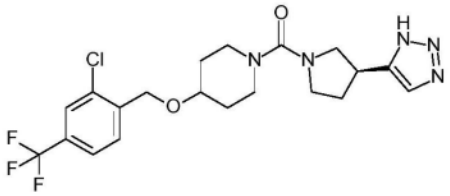
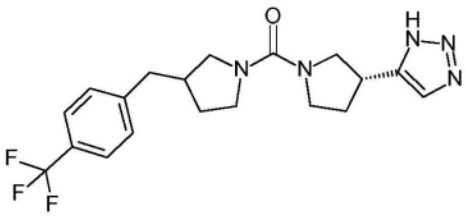
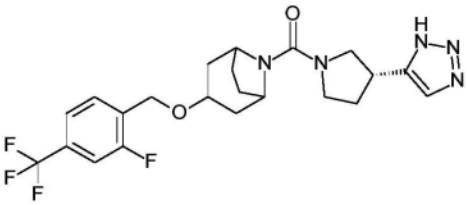
[1668] 将5-[(3S或3R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑(38.0mg,0.280mmol,BB25)、(4-硝基苯基)3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯(50.0mg,0.140mmol,BB20)和DIPEA(0.06mL,0.340mmol)在ACN(3mL)中的溶液在25℃下搅拌16小时。将溶液在真空中浓缩,以得到残余物,将其通过在制备型HPLC(Gemini NX柱)上使用乙腈:水(含有0.1%甲酸)(18:82至100:0)的梯度来进行纯化。将产物在制备型HPLC(Xtimate C18柱)上使用乙腈:水(含有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)(27:73至57:43)的梯度来进行纯化,以得到所需产物,其为无色油状物(9mg,18.1%)。MS(ESI):m/z=366.2$[M+H]^+$。

[1669] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例92所述的合成方法进行合成。

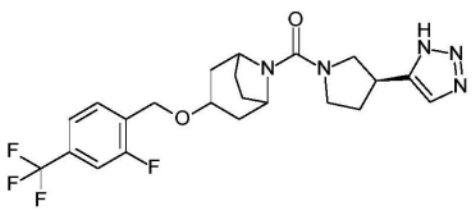
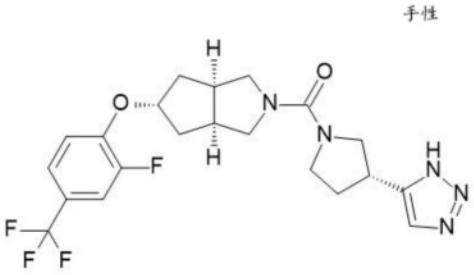
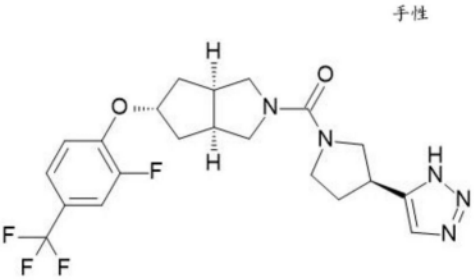
[1670]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
93	[3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) 3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (BB20) 和 5-[(3R 或 3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (BB26)	366.2 $[M+H]^+$
94	[3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) 3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (BB21) 和 5-[(3R 或 3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (BB26)	384.1 $[M+H]^+$
99	[3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) 3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (BB21) 和 5-[(3S 或 3R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑 (BB25)	384.1 $[M+H]^+$
102	[3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) 3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (BB22) 和 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐 (CAS RN 1956389-94-8)	353.2 $[M+H]^+$

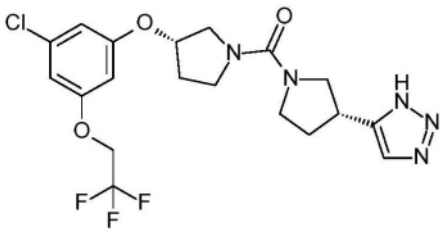
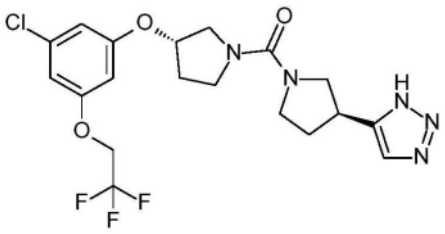
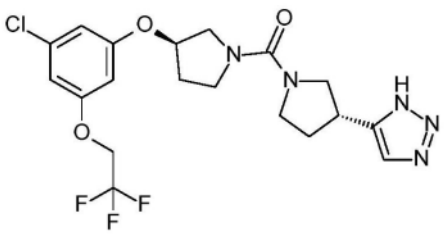
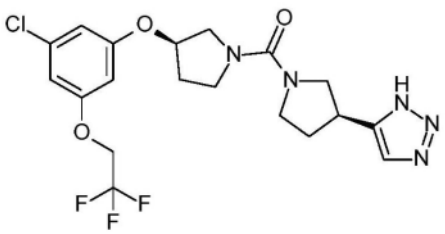
[1671]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
127	(+)- 或 (-)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和 4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶 2,2,2-三氟乙酸 (BB30)	458.1 $[M+H]^+$
128	(-)- 或 (+)-[4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB29) 和 4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶 2,2,2-三氟乙酸 (BB30)	458.1 $[M+H]^+$
129	[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和 3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷 (CAS RN 957998-84-4)	394.2 $[M+H]^+$
130	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB31)	468.2 $[M+H]^+$

[1672]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
131	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB29) 和 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB31)	468.3 $[M+H]^+$
132	[(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯；2,2,2-三氟乙酸 (BB32)	454.2 $[M+H]^+$
133	[(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB29) 和外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯；2,2,2-三氟乙酸 (BB32)	454.2 $[M+H]^+$

[1673]

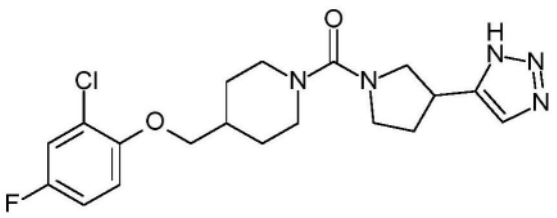
实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
177	[(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和 (3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB40)	460.1 $[M+H]^+$
178	[(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB29) 和 (3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB40)	460.1 $[M+H]^+$
179	[(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3S 或 3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB28) 和 (3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB41)	460.1 $[M+H]^+$
180	[(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-基]-[(3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		(4-硝基苯基) (3R 或 3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (BB29) 和 (3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB41)	460.1 $[M+H]^+$

[1674] 实例123

[1675] (+)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1676] 和实例124

[1677] (-)-[4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1678] 

[1679] 将(4-硝基苯基)3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯(305.19mg,1.01mmol,BB27)、DIPEA(649.85mg,5.03mmol)和4-[(2-氯-4-氟-苯氧基)甲基]哌啶(204.0mg,0.840mmol,CAS RN 883527-36-4)在ACN(6mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下蒸发,以得到残余物,然后将其在制备型HPLC(Gemini Luna C18柱)上使用A:水(含有0.225% FA)(20:80至98:2)的梯度并且在制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)上进行纯化,以得到外消旋体。然后将外消旋体通过SFC方法AD5来进行分离,以得到所需产物实例123(第一次洗脱),其为白色固体(22.6mg,产率6.6%)MS(ESI):m/z=408.0[M+H]$^+$,以及产物实例124(第二次洗脱),其为白色固体(19.6mg,产率5.7%)。MS(ESI):m/z=408.0[M+H]$^+$。

[1680] 实例123.旋光度:+21.10°

[1681] 实例124.旋光度:-17.03°

[1682] 实例134

[1683] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1684] 和实例135

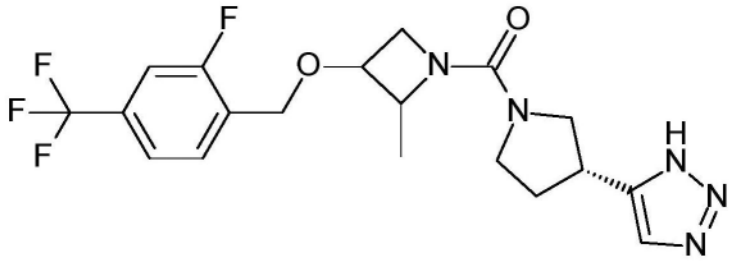
[1685] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1686] 实例136

[1687] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1688] 和实例137

[1689] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1690] 

[1691] 向3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸(200.0mg,0.530mmol,CAS RN2411576-99-1)和DIPEA(1.0mL,2.12mmol)在ACN(15mL)中的溶液添加(4-硝基苯基)(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯(176.86mg,0.580mmol,BB28)并且将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物倒入H2O(5mL)中,用EtOAc(5mL*3)萃取,将有机层蒸发。将粗产物用制备型HPLC(0.225%v/vFA)纯化并且冻干,以得到外消旋体。将外消旋体使用SFC方法AD7来进行分离,以得到所需产物136,其为白色固体(18mg,7.7%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,以及所需产物137,其为白色固体(13mg,5.7%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,连同产物134和135的不纯混合物。

[1692] 将不纯混合物使用SFC方法ADH3来进行分离,以得到所需产物134,其为白色固体(10.2mg,4.5%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,以及所需产物135,其为白色固体(10.6mg,4.7%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$。

[1693] 实例134.旋光度:-56.53°

[1694] 实例135.旋光度:+20.36°

[1695] 实例136.旋光度:-38.24°

[1696] 实例137.旋光度:+20.12°

[1697] 实例138

[1698] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1699] 和实例139

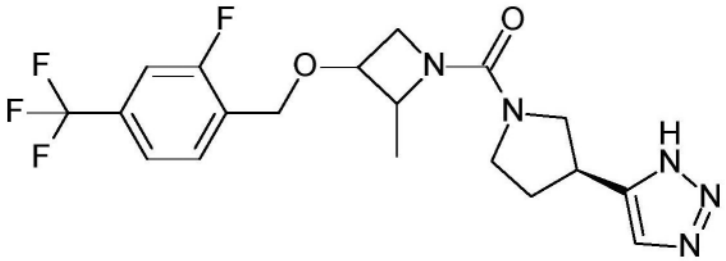
[1700] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1701] 实例140

[1702] (-)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1703] 和实例141

[1704] (+)-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-[(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1705] 

[1706] 向3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-甲基-氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸(200.0mg,0.530mmol,CAS RN2411576-99-1)和DIPEA(1.0mL,2.12mmol)在ACN(15mL)中的溶液添加(4-硝基苯基)(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯(176.86mg,0.580mmol,BB29)并且将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物倒入H2O(5mL)中,用EtOAc(5mL*3)萃取,将有机层蒸发。将粗产物用制备型HPLC(0.225%v/vFA)纯化并且冻干,以得到外消旋体。将外消旋体使用SFC方法IG来进行分离,以得到所需产物140,其为白色固体(26.2mg,8%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,以及所需产物141,其为白色固体(17.2mg,4.9%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,连同产物140和141的不纯混合物。

[1707] 将不纯混合物使用SFC方法IG来进行分离,以得到所需产物138,其为白色固体(6.5mg,2%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$,以及所需产物139,其为白色固体(5.6mg,1.7%)MS(ESI):m/z=428.1[M+H]$^+$。

[1708] 实例138.旋光度:+48.08°

[1709] 实例139.旋光度:-45.84°

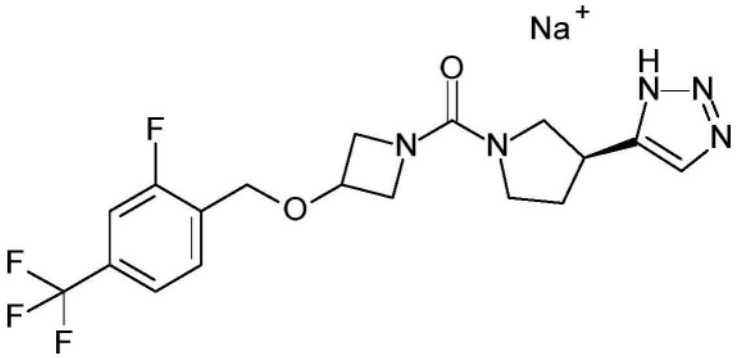
[1710] 实例140.旋光度:-13.67°

[1711] 实例141.旋光度:+55.40°

[1712] 实例182

[1713] [3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-

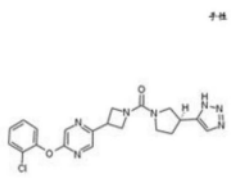
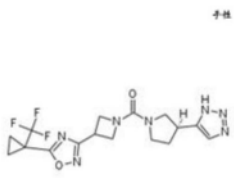
(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮钠

[1714] 

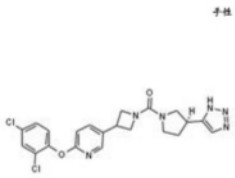
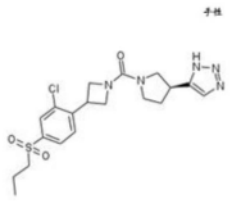
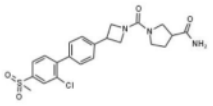
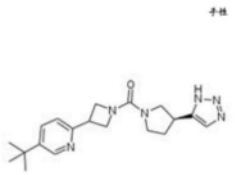
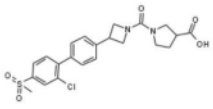
[1715] 向(S)-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡咯烷-1-基)(3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(50mg,121μmol,实例36)在MeOH(0.2mL)和THF(0.1mL)中的溶液添加30%甲醇钠在MeOH(22.5μL,121μmol)中的溶液,并且将澄清且无色的溶液在室温下搅拌2.5小时。逐滴添加TBME(2mL)。这产生了沉淀。将悬浮液在室温下搅拌4小时,然后过滤。将滤饼用TBME洗涤并且在高真空下干燥,以得到所需化合物(0.035g;66.5%),其为无色固体。MS(ESI):m/z=414.2[M+H]$^+$。

[1716] 类似于实例1至841,使用结构单元来制备以下实例,该结构单元(其为市售的或由本领域技术人员来进行合成)类似于本申请中所述的结构单元BB1至BB119。

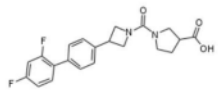
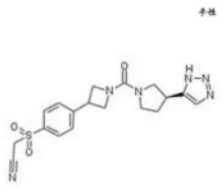
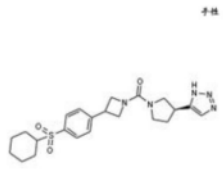
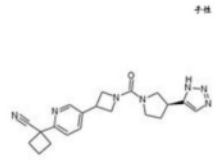
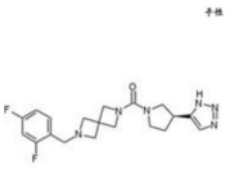
[1717]

实例	系统名	结构	MS m/z
194	[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		426.2 [M+H]$^+$
197	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		398.2 [M+H]$^+$

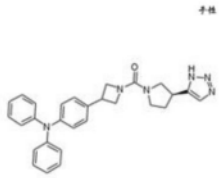
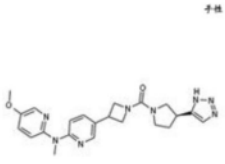
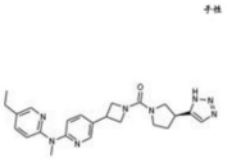
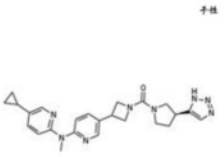
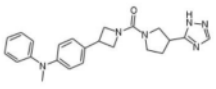
[1718]

实例	系统名	结构	MS m/z
198	[3-[6-(2,4-二氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		459.2 $[M+H]^+$
202	[3-(2-氯-4-丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		438.3 $[M+H]^+$
205	1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		462.3 $[M+H]^+$
206	[3-(5-叔丁基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		355.3 $[M+H]^+$
207	1-[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸		463.2 $[M+H]^+$

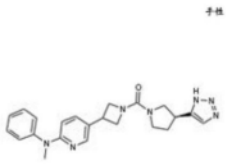
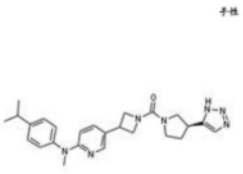
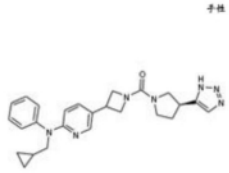
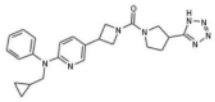
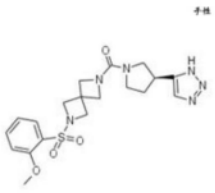
[1719]

实例	系统名	结构	MS m/z
208	1-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酸		387.2 $[M+H]^+$
209	2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]磺酰基乙腈		401.2 $[M+H]^+$
212	[3-(4-环己基磺酰基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		444.3 $[M+H]^+$
213	1-[5-[1-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-2-吡啶基]环丁腈		378.2 $[M+H]^+$
214	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		389.3 $[M+H]^+$

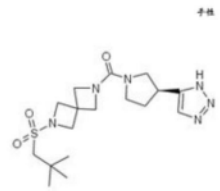
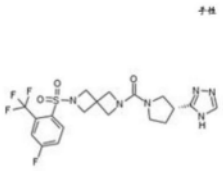
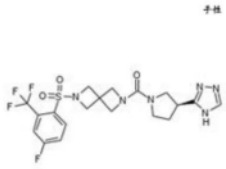
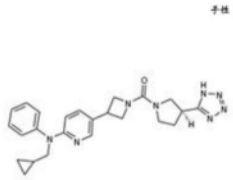
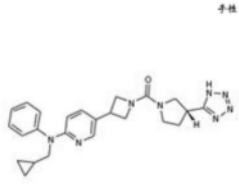
[1720]

实例	系统名	结构	MS m/z
218	[3-[4-(N-苯基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		465.3 $[M+H]^+$
220	[3-[6-[(5-甲氧基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		435.4 $[M+H]^+$
221	[3-[6-[(5-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.4 $[M+H]^+$
222	[3-[6-[(5-环丙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		445.4 $[M+H]^+$
223	[3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		403.3 $[M+H]^+$

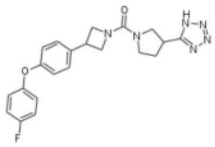
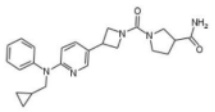
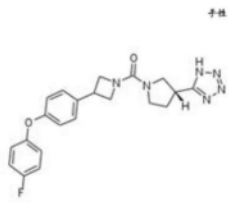
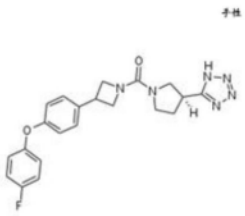
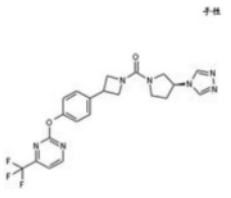
[1721]

实例	系统名	结构	MS m/z
224	[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		404.3 $[M+H]^+$
225	[3-[6-(4-异丙基-N-甲基-苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		446.3 $[M+H]^+$
227	[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		444.4 $[M+H]^+$
230	[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		445.3 $[M+H]^+$
232	[2-(2-甲氧基苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.3 $[M+H]^+$

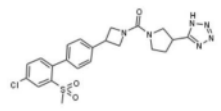
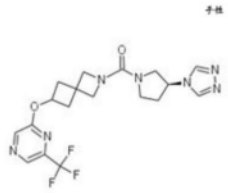
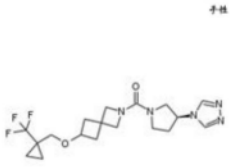
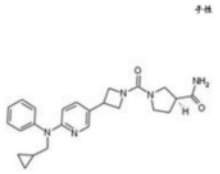
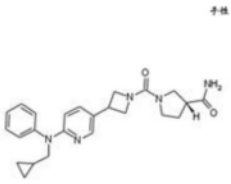
[1722]

实例	系统名	结构	MS m/z
234	[2-(2,2-二甲基丙基磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		397.3 $[M+H]^+$
236	[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		489.3 $[M+H]^+$
237	[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		489.3 $[M+H]^+$
238	[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		445.4 $[M+H]^+$
239	[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		445.4 $[M+H]^+$

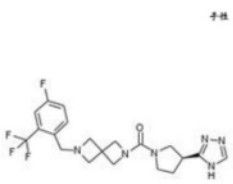
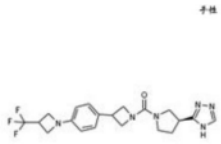
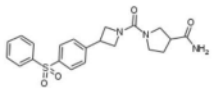
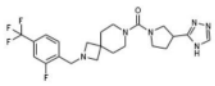
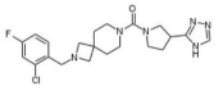
[1723]

实例	系统名	结构	MS m/z
240	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.3 $[M+H]^+$
241	1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		420.4 $[M+H]^+$
242	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.3 $[M+H]^+$
243	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.3 $[M+H]^+$
244	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		460.4 $[M+H]^+$

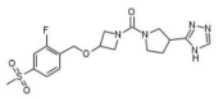
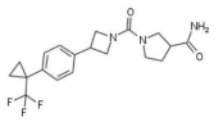
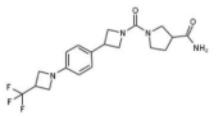
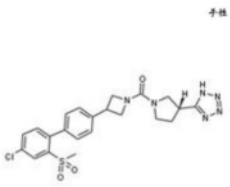
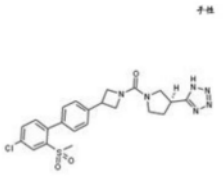
[1724]

实例	系统名	结构	MS m/z
245	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
246	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		424.5 $[M+H]^+$
247	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		400.4 $[M+H]^+$
248	(3S)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		420.3 $[M+H]^+$
249	(3R)-1-[3-[6-[N-(环丙基甲基)苯胺基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		420.3 $[M+H]^+$

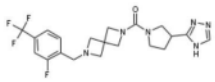
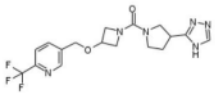
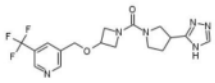
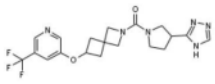
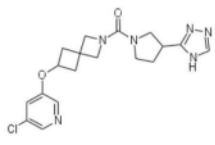
[1725]

实例	系统名	结构	MS m/z
250	[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		439.3 $[M+H]^+$
251	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		421.3 $[M+H]^+$
252	1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.3 $[M+H]^+$
253	[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		467.3 $[M+H]^+$
255	[2-[(2-氯-4-氟-苯基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.4 $[M+H]^+$

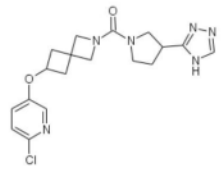
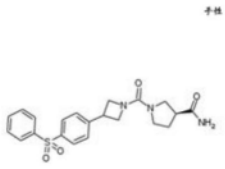
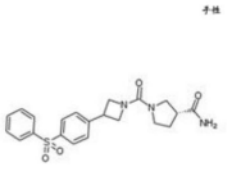
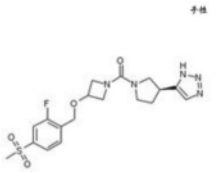
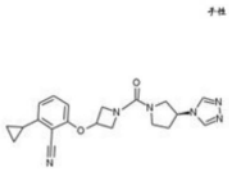
[1726]

实例	系统名	结构	MS m/z
256	[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.4 $[M+H]^+$
257	1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		382.2 $[M+H]^+$
258	1-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		397.2 $[M+H]^+$
259	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
260	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$

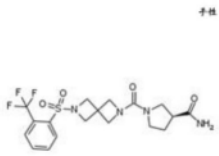
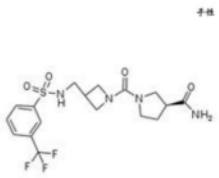
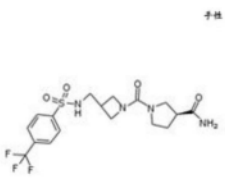
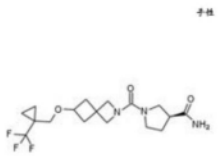
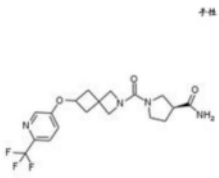
[1727]

实例	系统名	结构	MS m/z
262	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		439.3 $[M+H]^+$
263	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		397.4 $[M+H]^+$
264	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		397.4 $[M+H]^+$
265	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		423.2 $[M+H]^+$
266	[6-[(5-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		389.2 $[M+H]^+$

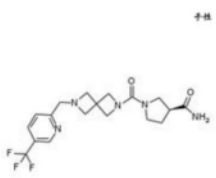
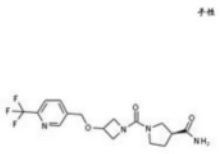
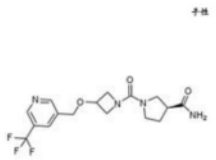
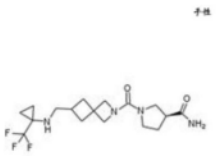
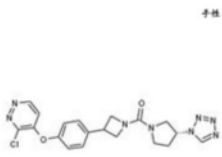
[1728]

实例	系统名	结构	MS m/z
267	[6-[(6-氯-3-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		389.2 $[M+H]^+$
270	(3S)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.2 $[M+H]^+$
271	(3R)-1-[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.2 $[M+H]^+$
272	[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.4 $[M+H]^+$
273	2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈		379.3 $[M+H]^+$

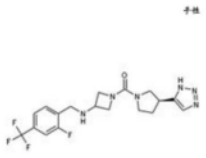
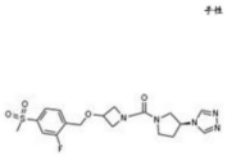
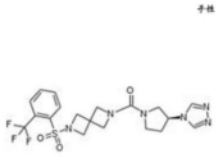
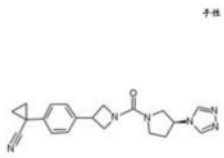
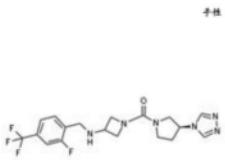
[1729]

实例	系统名	结构	MS m/z
275	(3S)-1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		447.3 $[M+H]^+$
276	(3S)-1-[3-[[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		435.3 $[M+H]^+$
277	(3S)-1-[3-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		435.3 $[M+H]^+$
278	(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		376.3 $[M+H]^+$
279	(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		399.3 $[M+H]^+$

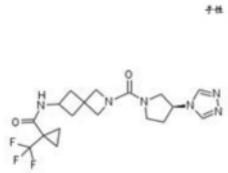
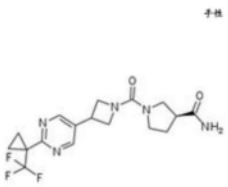
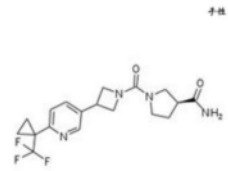
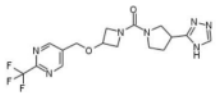
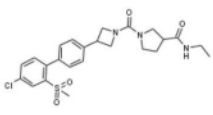
[1730]

实例	系统名	结构	MS m/z
280	(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		398.3 $[M+H]^+$
281	(3S)-1-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		373.2 $[M+H]^+$
282	(3S)-1-[3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		373.2 $[M+H]^+$
283	(3S)-1-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		375.3 $[M+H]^+$
284	[3-[4-(3-氯哒嗪-4-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$

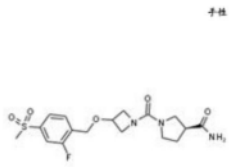
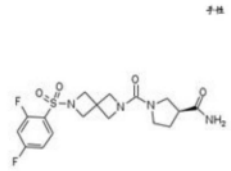
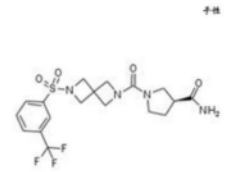
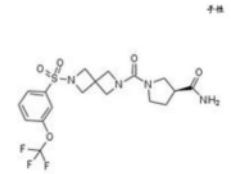
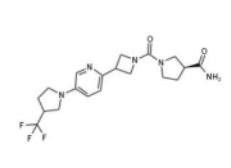
[1731]

实例	系统名	结构	MS m/z
285	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		413.4 $[M+H]^+$
287	[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.4 $[M+H]^+$
288	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		471.3 $[M+H]^+$
289	1-[4-[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈		363.3 $[M+H]^+$
290	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		413.4 $[M+H]^+$

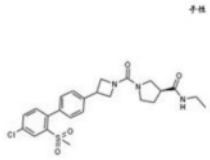
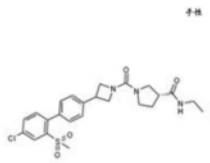
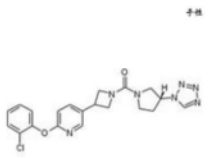
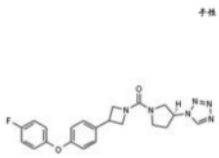
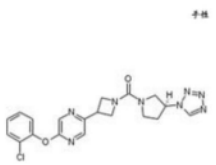
[1732]

实例	系统名	结构	MS m/z
291	N-[2-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺		413.4 $[M+H]^+$
293	(3S)-1-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		384.2 $[M+H]^+$
294	(3S)-1-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		383.2 $[M+H]^+$
295	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		398.2 $[M+H]^+$
297	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺		490.3 $[M+H]^+$

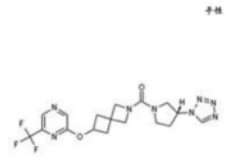
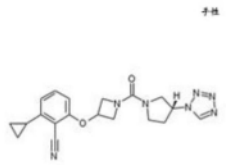
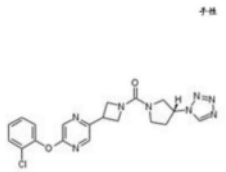
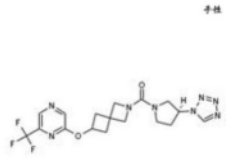
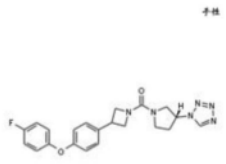
[1733]

实例	系统名	结构	MS m/z
300	(3S)-1-[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		400.2 $[M+H]^+$
301	(3S)-1-[2-(2,4-二氟苯基)磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		415.2 $[M+H]^+$
302	(3S)-1-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		447.2 $[M+H]^+$
303	(3S)-1-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		463.2 $[M+H]^+$
304	外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.2 $[M+H]^+$

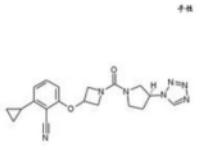
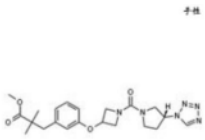
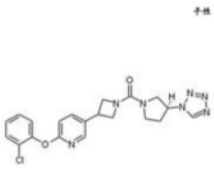
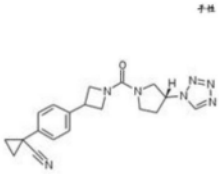
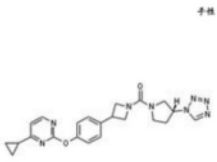
[1734]

实例	系统名	结构	MS m/z
307	(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺		490.2 $[M+H]^+$
308	(3R)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-N-乙基-吡咯烷-3-甲酰胺		490.2 $[M+H]^+$
309	[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		426.2 $[M+H]^+$
310	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.2 $[M+H]^+$
311	[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$

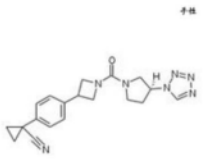
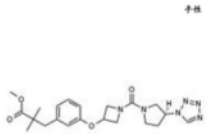
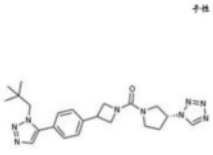
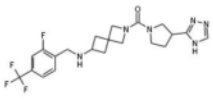
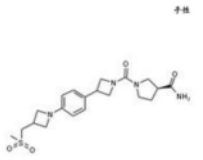
[1735]

实例	系统名	结构	MS m/z
312	[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$
313	2-环丙基-6-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈		380.4 $[M+H]^+$
314	[3-[5-(2-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$
315	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$
317	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.2 $[M+H]^+$

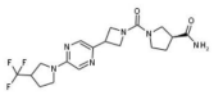
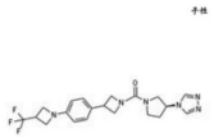
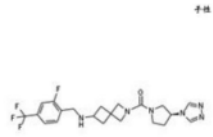
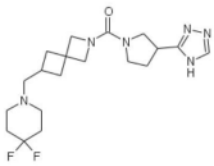
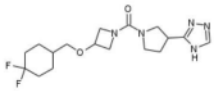
[1736]

实例	系统名	结构	MS m/z
319	2-环丙基-6-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-苯甲腈		380.4 $[M+H]^+$
320	2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯		429.2 $[M+H]^+$
321	[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		426.2 $[M+H]^+$
324	1-[4-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈		364.2 $[M+H]^+$
325	[3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.2 $[M+H]^+$

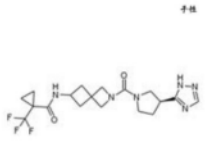
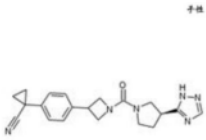
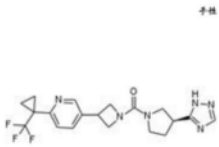
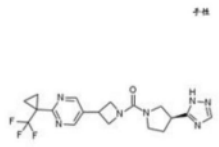
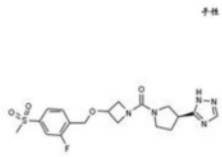
[1737]

实例	系统名	结构	MS m/z
326	1-[4-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈		364.2 $[M+H]^+$
327	2,2-二甲基-3-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯		429.2 $[M+H]^+$
328	[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		436.3 $[M+H]^+$
336	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		453.4 $[M+H]^+$
337	(3S)-1-[3-[4-[3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		421.2 $[M+H]^+$

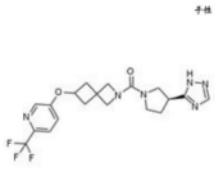
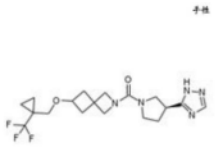
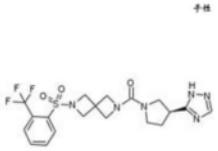
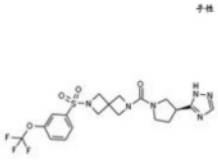
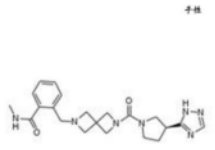
[1738]

实例	系统名	结构	MS m/z
338	外消旋-(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		413.2 $[M+H]^+$
339	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		421.4 $[M+H]^+$
340	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		453.5 $[M+H]^+$
341	[6-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		395.3 $[M+H]^+$
342	[3-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		370.4 $[M+H]^+$

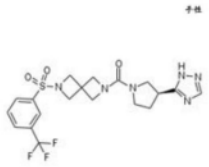
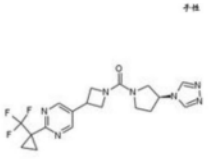
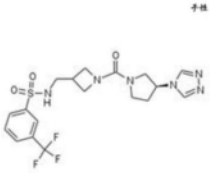
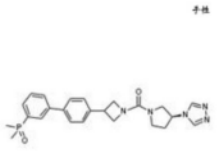
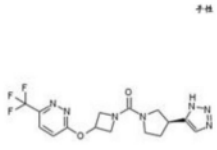
[1739]

实例	系统名	结构	MS m/z
343	N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺		413.3 $[M+H]^+$
345	1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]环丙烷甲腈		363.3 $[M+H]^+$
346	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[1-(三氟甲基)环丙基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		407.3 $[M+H]^+$
347	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		408.3 $[M+H]^+$
348	[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$

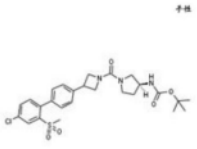
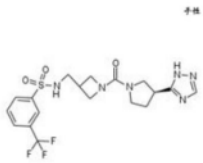
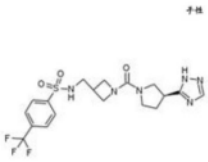
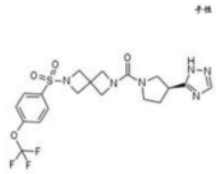
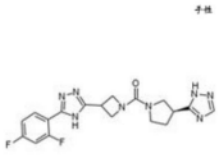
[1740]

实例	系统名	结构	MS m/z
349	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		423.3 $[M+H]^+$
350	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		400.3 $[M+H]^+$
351	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		471.2 $[M+H]^+$
352	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
353	N-甲基-2-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲酰胺		410.3 $[M+H]^+$

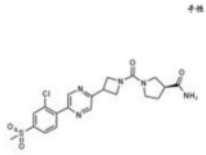
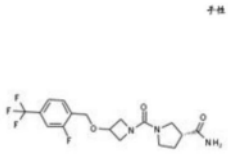
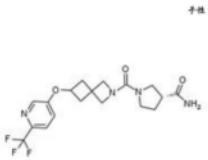
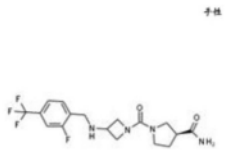
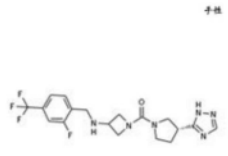
[1741]

实例	系统名	结构	MS m/z
354	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		471.2 $[M+H]^+$
355	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		408.3 $[M+H]^+$
356	N-[[1-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺		459.3 $[M+H]^+$
357	[3-[4-(3-二甲基磷酰基苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		450.4 $[M+H]^+$
358	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基氮杂环丁烷-1-基]甲酮		384.3 $[M+H]^+$

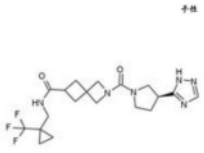
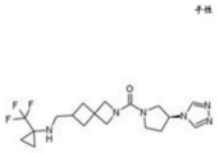
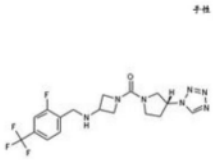
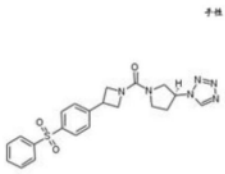
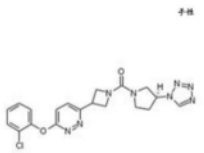
[1742]

实例	系统名	结构	MS m/z
360	N-[(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯		534.2 $[M+H]^+$
362	N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺		459.2 $[M+H]^+$
363	N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺		459.2 $[M+H]^+$
364	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
365	[3-[5-(2,4-二氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		401.2 $[M+H]^+$

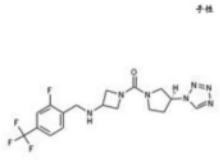
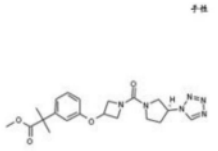
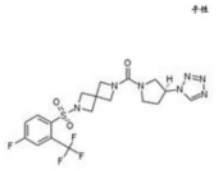
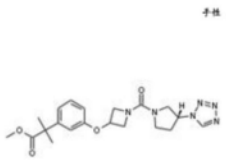
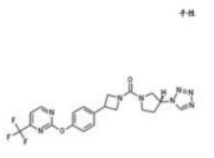
[1743]

实例	系统名	结构	MS m/z
367	(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		464.1 $[M+H]^+$
368	(3R)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		390.2 $[M+H]^+$
369	(3R)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		399.2 $[M+H]^+$
370	(3S)-1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		389.2 $[M+H]^+$
372	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		413.2 $[M+H]^+$

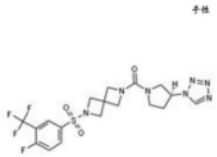
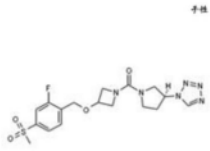
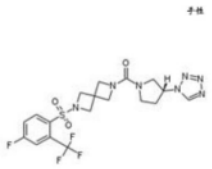
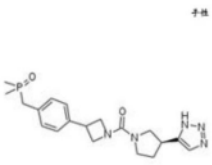
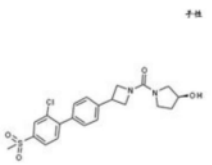
[1744]

实例	系统名	结构	MS m/z
373	2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺		427.3 $[M+H]^+$
374	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		399.4 $[M+H]^+$
375	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		414.2 $[M+H]^+$
376	[3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		439.2 $[M+H]^+$
378	[3-[6-(2-氯苯氧基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$

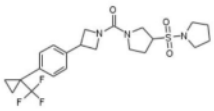
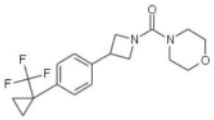
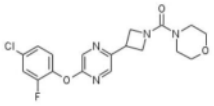
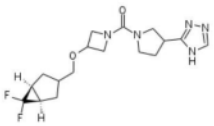
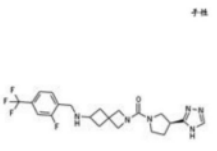
[1745]

实例	系统名	结构	MS m/z
379	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		414.2 $[M+H]^+$
380	2-甲基-2-[3-[1-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯		415.2 $[M+H]^+$
381	[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		490.1 $[M+H]^+$
382	2-甲基-2-[3-[1-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯基]丙酸甲酯		415.2 $[M+H]^+$
383	[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		461.2 $[M+H]^+$

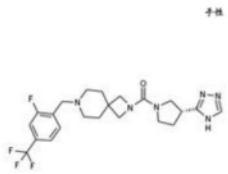
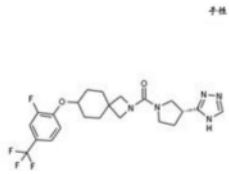
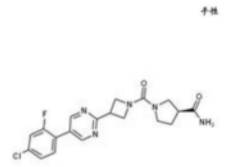
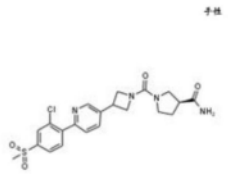
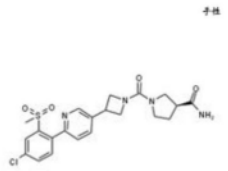
[1746]

实例	系统名	结构	MS m/z
384	[2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		490.1 $[M+H]^+$
385	[3-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$
386	[2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		490.2 $[M+H]^+$
388	[3-[4-(二甲基磷酰基甲基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		388.3 $[M+H]^+$
391	[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮		435.1 $[M+H]^+$

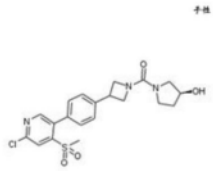
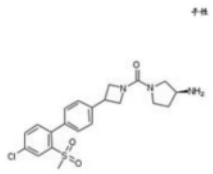
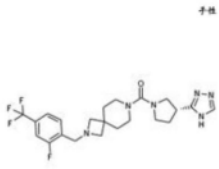
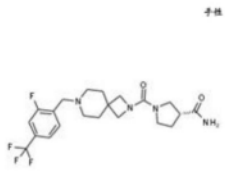
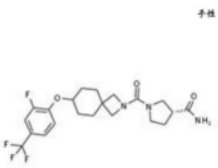
[1747]

实例	系统名	结构	MS m/z
395	(3-吡咯烷-1-基磺酰基吡咯烷-1-基)-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		472.2 $[M+H]^+$
396	吗啉代-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		355.1 $[M+H]^+$
397	[3-[5-(4-氯-2-氟-苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-吗啉代-甲酮		393.1 $[M+H]^+$
398	[3-[[外消旋-(1S,5R)-6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己烷基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		368.3 $[M+H]^+$
399	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		453.3 $[M+H]^+$

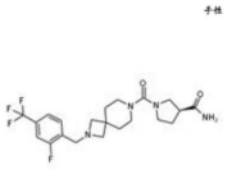
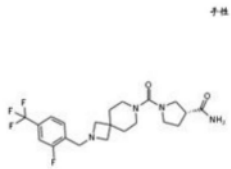
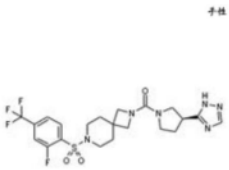
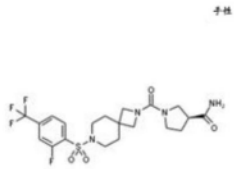
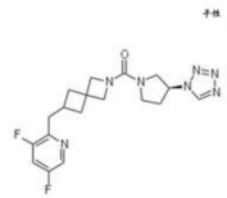
[1748]

实例	系统名	结构	MS m/z
401	[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		467.3 $[M+H]^+$
403	[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		468.2 $[M+H]^+$
404	(3S)-1-[3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		404.1 $[M+H]^+$
408	(3S)-1-[3-[6-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		463.1 $[M+H]^+$
409	(3S)-1-[3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		463.1 $[M+H]^+$

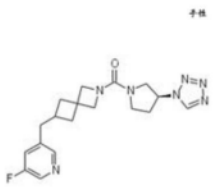
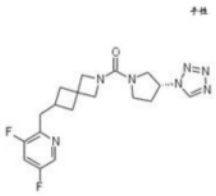
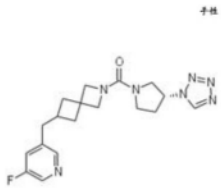
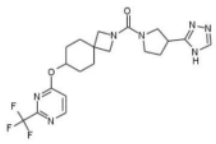
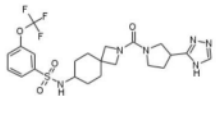
[1749]

实例	系统名	结构	MS m/z
410	[3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲酮		436.1 $[M+H]^+$
412	[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		434.1 $[M+H]^+$
414	[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-[(3R)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		467.3 $[M+H]^+$
416	(3R)-1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		443.3 $[M+H]^+$
418	(3R)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		444.2 $[M+H]^+$

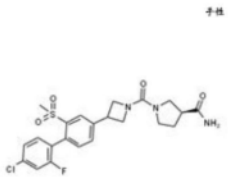
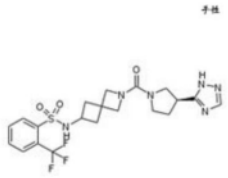
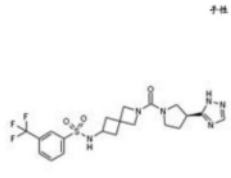
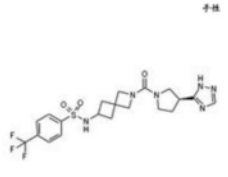
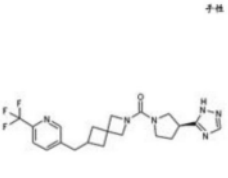
[1750]

实例	系统名	结构	MS m/z
419	(3S)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		443.3 $[M+H]^+$
420	(3R)-1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		443.2 $[M+H]^+$
421	[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		517.2 $[M+H]^+$
422	(3S)-1-[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		493.2 $[M+H]^+$
423	[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		390.2 $[M+H]^+$

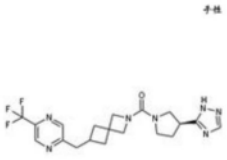
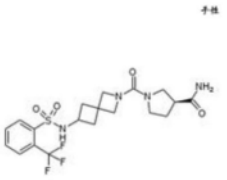
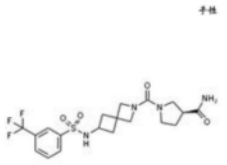
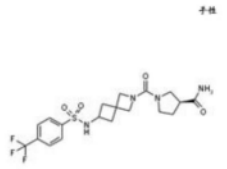
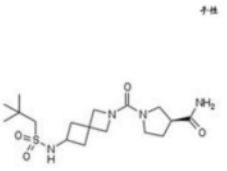
[1751]

实例	系统名	结构	MS m/z
425	[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		372.2 $[M+H]^+$
426	[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		390.1 $[M+H]^+$
428	[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		372.1 $[M+H]^+$
429	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
430	N-[2-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺		529.2 $[M+H]^+$

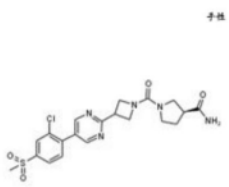
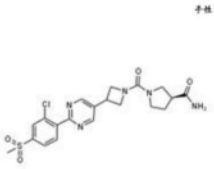
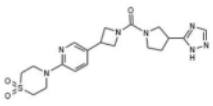
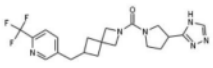
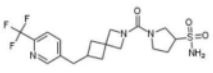
[1752]

实例	系统名	结构	MS m/z
431	(3S)-1-[3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-甲基磺酰基-苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		480.1 $[M+H]^+$
432	N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺		485.2 $[M+H]^+$
433	N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺		485.2 $[M+H]^+$
434	N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺		485.2 $[M+H]^+$
436	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		421.2 $[M+H]^+$

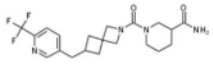
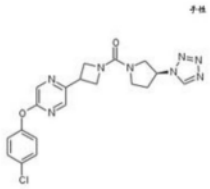
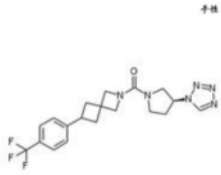
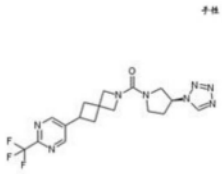
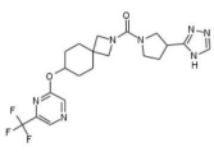
[1753]

实例	系统名	结构	MS m/z
437	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		422.2 $[M+H]^+$
438	(3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		461.2 $[M+H]^+$
439	(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		461.2 $[M+H]^+$
440	(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		461.2 $[M+H]^+$
441	(3S)-1-[6-(2,2-二甲基丙基磺酰基氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		387.2 $[M+H]^+$

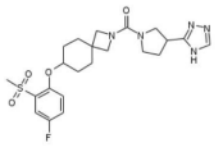
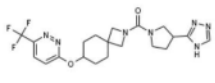
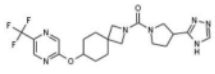
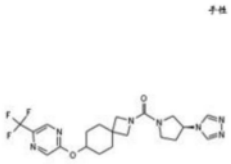
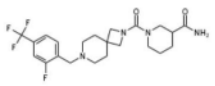
[1754]

实例	系统名	结构	MS m/z
442	(3S)-1-[3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		464.1 $[M+H]^+$
443	(3S)-1-[3-[2-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		464.1 $[M+H]^+$
444	[3-[6-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		432.3 $[M+H]^+$
446	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		421.2 $[M+H]^+$
447	1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		433.1 $[M+H]^+$

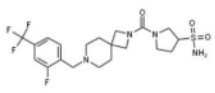
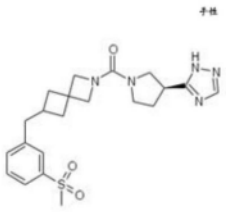
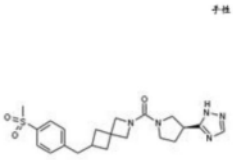
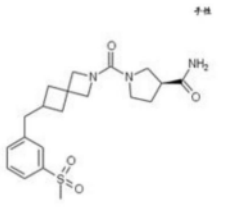
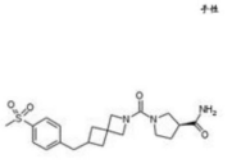
[1755]

实例	系统名	结构	MS m/z
448	1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺		411.2 $[M+H]^+$
449	[3-[5-(4-氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.1 $[M+H]^+$
450	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		407.2 $[M+H]^+$
451	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		409.1 $[M+H]^+$
452	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$

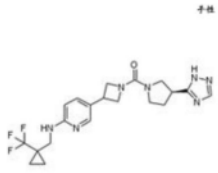
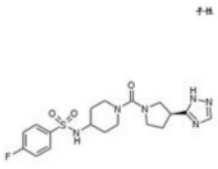
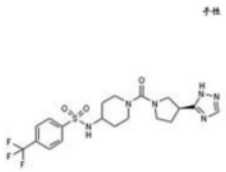
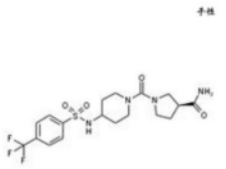
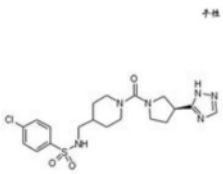
[1756]

实例	系统名	结构	MS m/z
453	[7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		478.3 $[M+H]^+$
455	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
456	[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
457	[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		452.4 $[M+H]^+$
461	1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]哌啶-3-甲酰胺		457.3 $[M+H]^+$

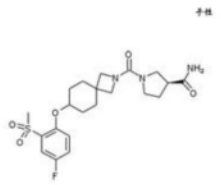
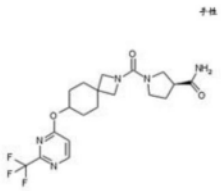
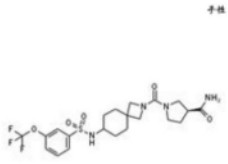
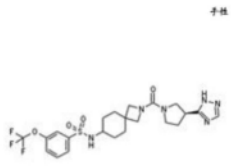
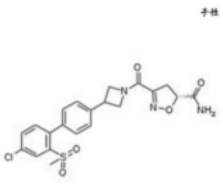
[1757]

实例	系统名	结构	MS m/z
462	1-[7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		479.2 $[M+H]^+$
463	[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.2 $[M+H]^+$
464	[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.2 $[M+H]^+$
465	(3S)-1-[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		406.2 $[M+H]^+$
466	(3S)-1-[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		406.2 $[M+H]^+$

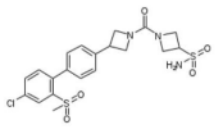
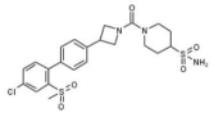
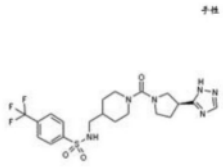
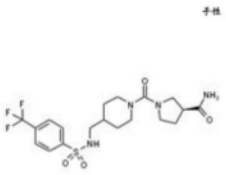
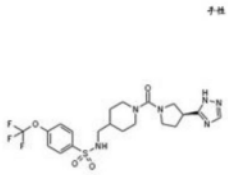
[1758]

实例	系统名	结构	MS m/z
467	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		436.3 $[M+H]^+$
469	4-氟-N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]苯磺酰胺		423.2 $[M+H]^+$
470	N-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺		473.2 $[M+H]^+$
471	(3S)-1-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		449.2 $[M+H]^+$
472	4-氯-N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]苯磺酰胺		453.2 $[M+H]^+$

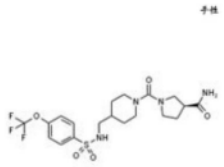
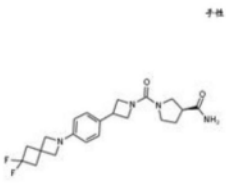
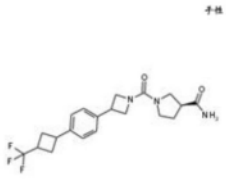
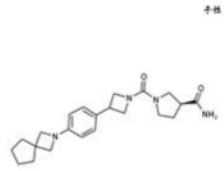
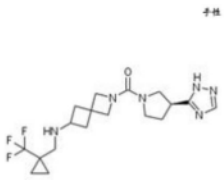
[1759]

实例	系统名	结构	MS m/z
473	(3S)-1-[7-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		454.4 $[M+H]^+$
475	(3S)-1-[7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		428.4 $[M+H]^+$
476	(3S)-1-[7-[[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		505.3 $[M+H]^+$
477	N-[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基]-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺		529.4 $[M+H]^+$
479	(5R)-3-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		462.1 $[M+H]^+$

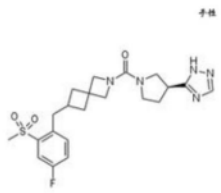
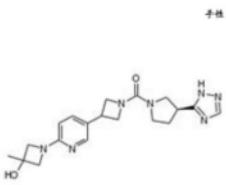
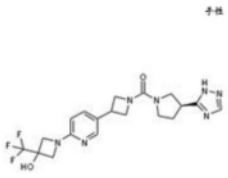
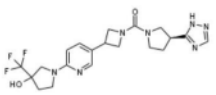
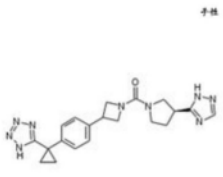
[1760]

实例	系统名	结构	MS m/z
480	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺		484.1 $[M+H]^+$
481	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]哌啶-4-磺酰胺		512.1 $[M+H]^+$
482	N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺		487.3 $[M+H]^+$
483	(3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		463.3 $[M+H]^+$
484	N-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]甲基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺		503.3 $[M+H]^+$

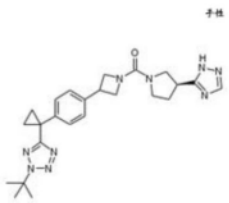
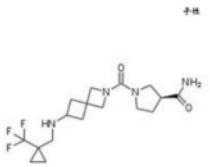
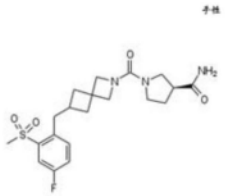
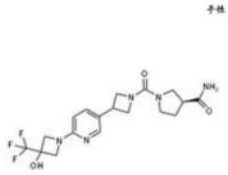
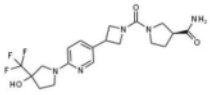
[1761]

实例	系统名	结构	MS m/z
485	(3S)-1-[4-[[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		479.3 $[M+H]^+$
486	(3S)-1-[3-[4-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		405.2 $[M+H]^+$
487	(3S)-1-[3-[4-[3-(三氟甲基)环丁基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		396.2 $[M+H]^+$
488	(3S)-1-[3-[4-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		383.2 $[M+H]^+$
489	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		399.3 $[M+H]^+$

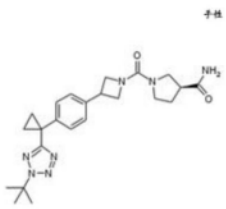
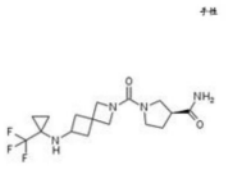
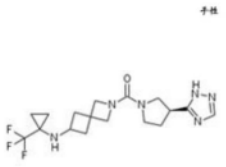
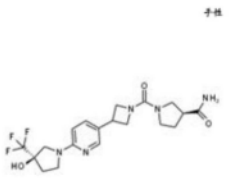
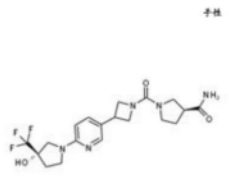
[1762]

实例	系统名	结构	MS m/z
490	[6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		448.2 $[M+H]^+$
491	[3-[6-(3-羟基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		384.3 $[M+H]^+$
492	[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		438.2 $[M+H]^+$
493	[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
494	[3-[4-[1-(1H-四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		406.3 $[M+H]^+$

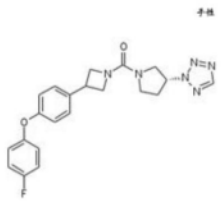
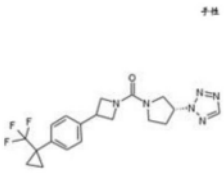
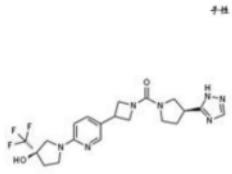
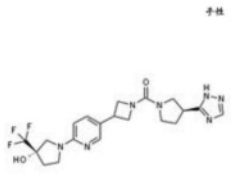
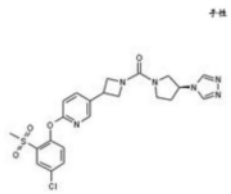
[1763]

实例	系统名	结构	MS m/z
495	[3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		462.3 $[M+H]^+$
496	(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		375.2 $[M+H]^+$
497	(3S)-1-[6-[(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		424.3 $[M+H]^+$
498	(3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.2 $[M+H]^+$
499	外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		428.2 $[M+H]^+$

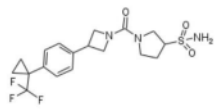
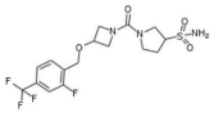
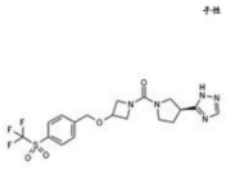
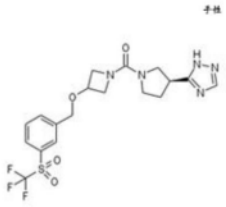
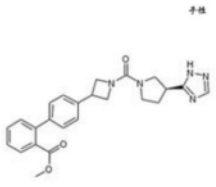
[1764]

实例	系统名	结构	MS m/z
500	(3S)-1-[3-[4-[1-(2-叔丁基四唑-5-基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		438.3 $[M+H]^+$
501	(3S)-1-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		361.2 $[M+H]^+$
502	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		385.3 $[M+H]^+$
503	(3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		428.2 $[M+H]^+$
504	(3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		428.2 $[M+H]^+$

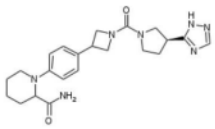
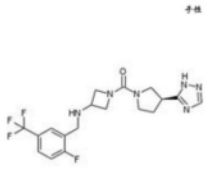
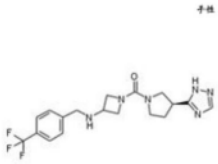
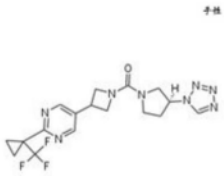
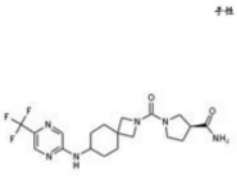
[1765]

实例	系统名	结构	MS m/z
505	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.2 $[M+H]^+$
506	[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		407.2 $[M+H]^+$
507	[3-[6-[(3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
508	[3-[6-[(3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		452.3 $[M+H]^+$
509	[3-[6-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		503.2 $[M+H]^+$

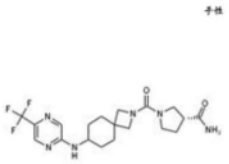
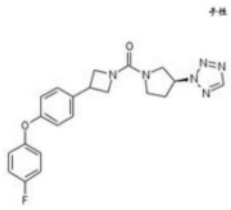
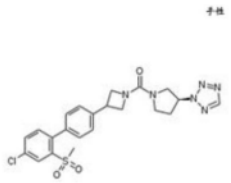
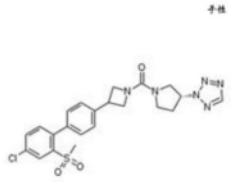
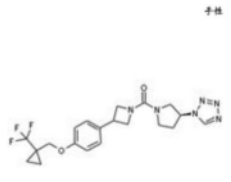
[1766]

实例	系统名	结构	MS m/z
510	1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		418.2 $[M+H]^+$
511	1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		426.2 $[M+H]^+$
512	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		460.2 $[M+H]^+$
513	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		460.2 $[M+H]^+$
514	2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸甲酯		432.3 $[M+H]^+$

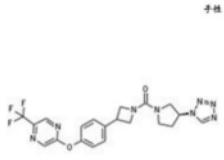
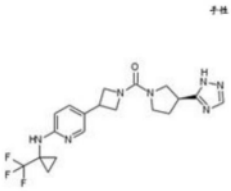
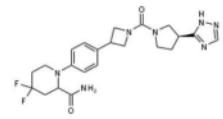
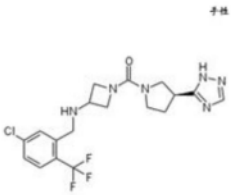
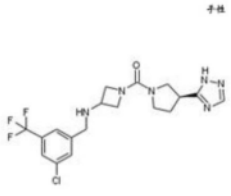
[1767]

实例	系统名	结构	MS m/z
515	1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺		424.3 $[M+H]^+$
516	[3-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		413.3 $[M+H]^+$
517	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		395.3 $[M+H]^+$
518	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		409.2 $[M+H]^+$
519	(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		427.4 $[M+H]^+$

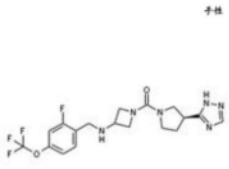
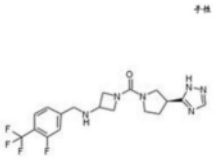
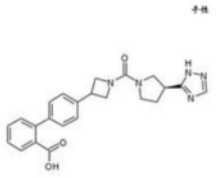
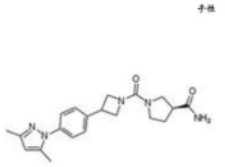
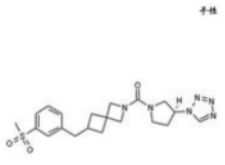
[1768]

实例	系统名	结构	MS m/z
520	(3R)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		427.4 $[M+H]^+$
522	[3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.2 $[M+H]^+$
523	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
524	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(四唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.2 $[M+H]^+$
525	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		437.2 $[M+H]^+$

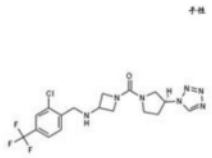
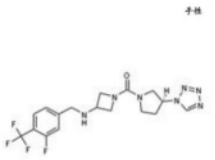
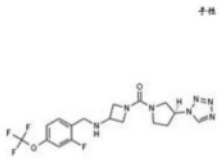
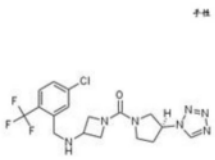
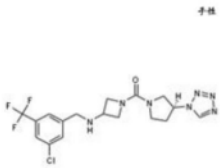
[1769]

实例	系统名	结构	MS m/z
526	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		461.2 $[M+H]^+$
527	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		422.3 $[M+H]^+$
528	4,4-二氟-1-[4-[1-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺		460.3 $[M+H]^+$
530	[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		429.2 $[M+H]^+$
531	[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		429.2 $[M+H]^+$

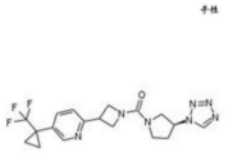
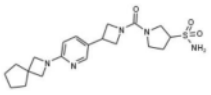
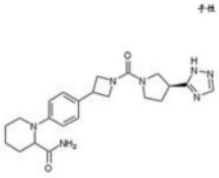
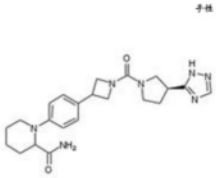
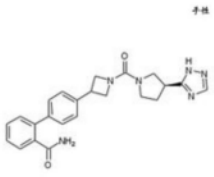
[1770]

实例	系统名	结构	MS m/z
532	[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		429.2 $[M+H]^+$
533	[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		413.2 $[M+H]^+$
535	2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酸		418.2 $[M+H]^+$
536	(3S)-1-[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		368.2 $[M+H]^+$
537	[6-[(3-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		431.2 $[M+H]^+$

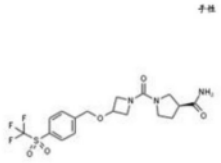
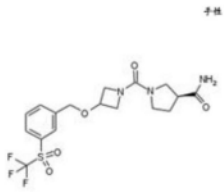
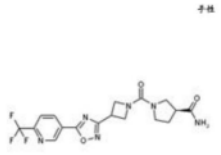
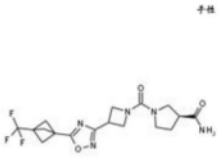
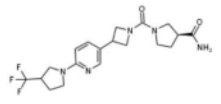
[1771]

实例	系统名	结构	MS m/z
538	[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.1 $[M+H]^+$
539	[3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		414.2 $[M+H]^+$
540	[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.2 $[M+H]^+$
541	[3-[[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.1 $[M+H]^+$
542	[3-[[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		430.2 $[M+H]^+$

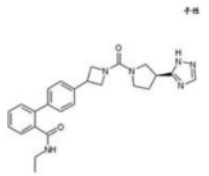
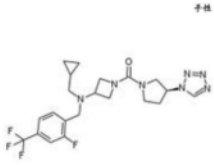
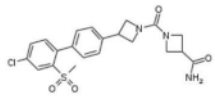
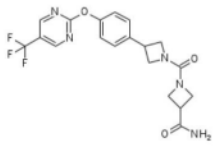
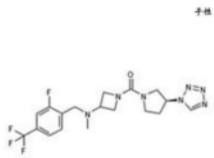
[1772]

实例	系统名	结构	MS m/z
543	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		408.2 $[M+H]^+$
545	1-[3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-磺酰胺		420.2 $[M+H]^+$
546	1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺		424.3 $[M+H]^+$
547	1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]哌啶-2-甲酰胺		424.3 $[M+H]^+$
549	2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺		417.3 $[M+H]^+$

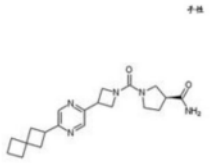
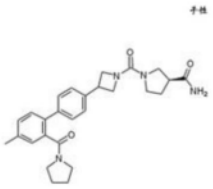
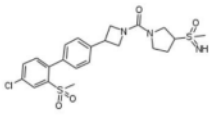
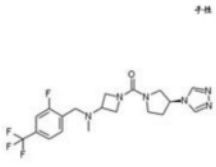
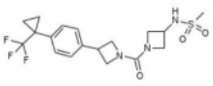
[1773]

实例	系统名	结构	MS m/z
551	(3S)-1-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		436.2 $[M+H]^+$
552	(3S)-1-[3-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		436.2 $[M+H]^+$
553	(3S)-1-[3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		411.2 $[M+H]^+$
554	(3S)-1-[3-[5-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		400.2 $[M+H]^+$
555	外消旋-(3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.3 $[M+H]^+$

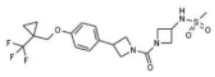
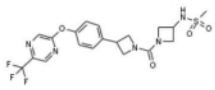
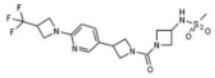
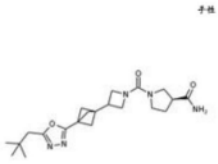
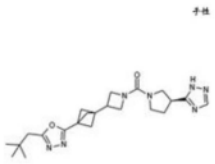
[1774]

实例	系统名	结构	MS m/z
556	N-乙基-2-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]苯甲酰胺		445.3 $[M+H]^+$
557	[3-[环丙基甲基-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		468.2 $[M+H]^+$
560	1-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺		448.1 $[M+H]^+$
561	1-[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺		422.1 $[M+H]^+$
562	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		428.2 $[M+H]^+$

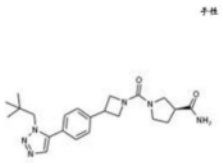
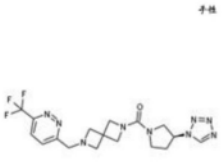
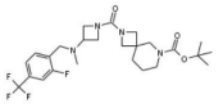
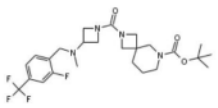
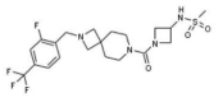
[1775]

实例	系统名	结构	MS m/z
563	(3S)-1-[3-(5-螺[3.3]庚烷-2-基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		370.2 $[M+H]^+$
564	(3S)-1-[3-[4-[4-甲基-2-(吡咯烷-1-羰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		461.3 $[M+H]^+$
566	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(甲基亚氨磺酰基)吡咯烷-1-基]甲酮		496.2 $[M+H]^+$
567	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$
568	N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺		418.2 $[M+H]^+$

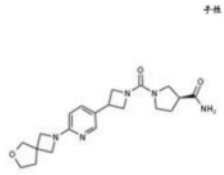
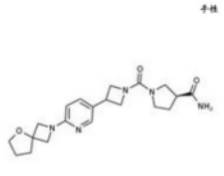
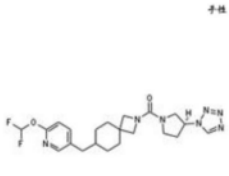
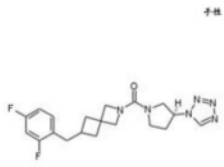
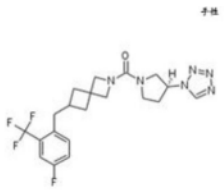
[1776]

实例	系统名	结构	MS m/z
569	N-[1-[3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺		448.2 $[M+H]^+$
570	N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺		472.2 $[M+H]^+$
571	N-[1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺		434.2 $[M+H]^+$
572	(3S)-1-[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		402.3 $[M+H]^+$
573	[3-[3-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		426.3 $[M+H]^+$

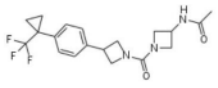
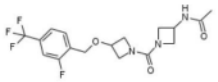
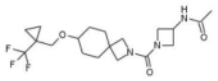
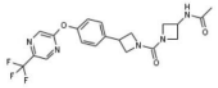
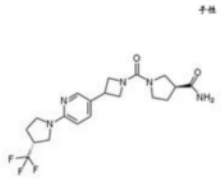
[1777]

实例	系统名	结构	MS m/z
574	(3S)-1-[3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		411.3 $[M+H]^+$
575	外消旋-(3S)-1-[3-[6-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		406.2 $[M+H]^+$
576	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		424.2 $[M+H]^+$
577	2-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯		515.2 $[M+H]^+$
578	N-[1-[2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺		479.2 $[M+H]^+$

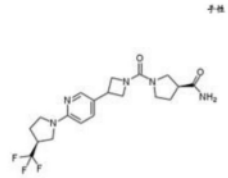
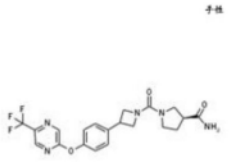
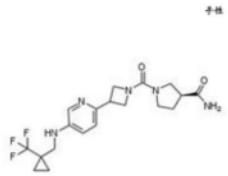
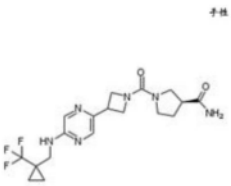
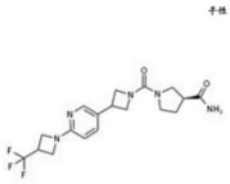
[1778]

实例	系统名	结构	MS m/z
579	(3S)-1-[3-[6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		386.2 $[M+H]^+$
580	(3S)-1-[3-[6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		386.2 $[M+H]^+$
581	[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		448.2 $[M+H]^+$
582	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		389.2 $[M+H]^+$
584	[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		439.2 $[M+H]^+$

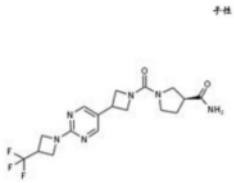
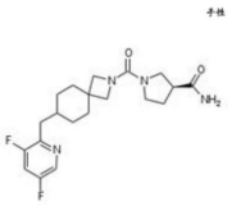
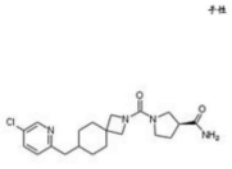
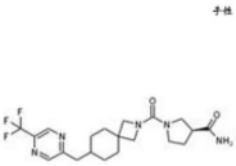
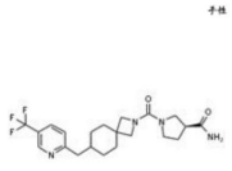
[1779]

实例	系统名	结构	MS m/z
585	N-[1-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺		382.2 $[M+H]^+$
586	N-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺		390.2 $[M+H]^+$
587	N-[1-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺		404.2 $[M+H]^+$
588	N-[1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺		436.2 $[M+H]^+$
589	(3S)-1-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.2 $[M+H]^+$

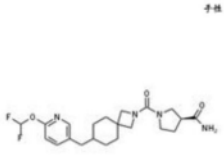
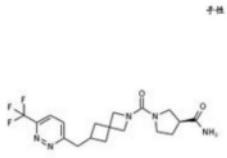
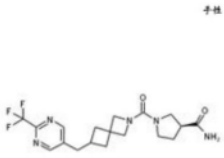
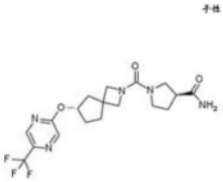
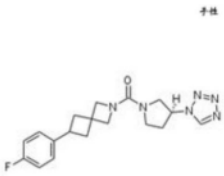
[1780]

实例	系统名	结构	MS m/z
590	(3S)-1-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.2 $[M+H]^+$
591	(3S)-1-[3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		436.2 $[M+H]^+$
592	(3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.2 $[M+H]^+$
593	(3S)-1-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		413.2 $[M+H]^+$
594	(3S)-1-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		398.2 $[M+H]^+$

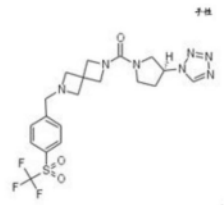
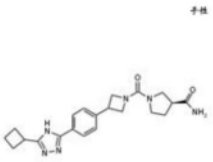
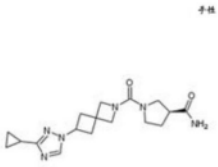
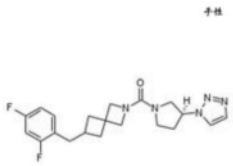
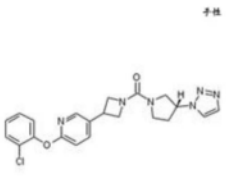
[1781]

实例	系统名	结构	MS m/z
595	(3S)-1-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		399.2 $[M+H]^+$
596	(3S)-1-[7-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		393.2 $[M+H]^+$
597	(3S)-1-[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		391.2 $[M+H]^+$
598	(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		426.2 $[M+H]^+$
599	(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		425.2 $[M+H]^+$

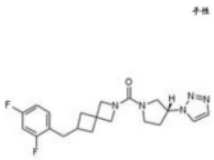
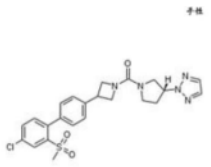
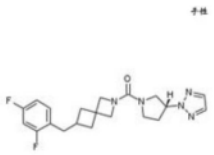
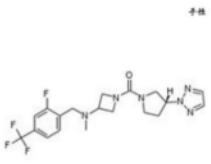
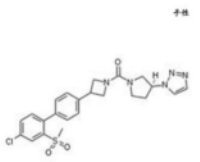
[1782]

实例	系统名	结构	MS m/z
600	(3S)-1-[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		423.2 $[M+H]^+$
601	(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		398.2 $[M+H]^+$
602	(3S)-1-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		398.2 $[M+H]^+$
603	(3S)-1-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.2 $[M+H]^+$
604	[6-(4-氟苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		357.2 $[M+H]^+$

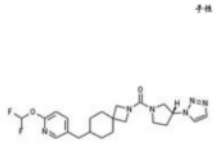
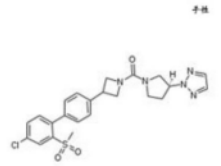
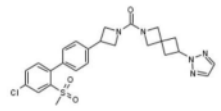
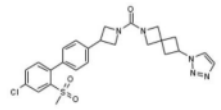
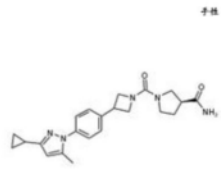
[1783]

实例	系统名	结构	MS m/z
605	[(3S)-3-(四唑-1-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		486.2 $[M+H]^+$
606	(3S)-1-[3-[4-(5-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		395.3 $[M+H]^+$
607	(3S)-1-[6-(3-环丙基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		345.2 $[M+H]^+$
608	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		388.2 $[M+H]^+$
609	[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$

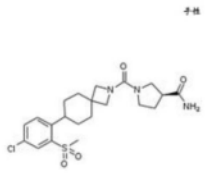
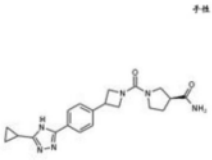
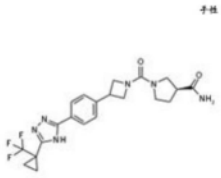
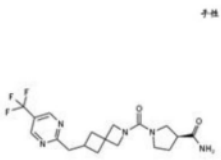
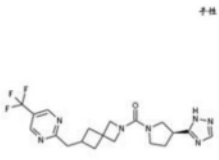
[1784]

实例	系统名	结构	MS m/z
611	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		388.2 $[M+H]^+$
612	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		486.2 $[M+H]^+$
613	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		388.2 $[M+H]^+$
614	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3R)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		427.2 $[M+H]^+$
615	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		486.2 $[M+H]^+$

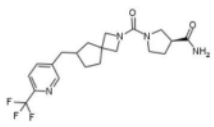
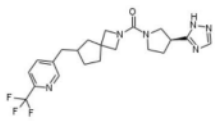
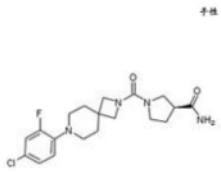
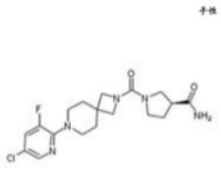
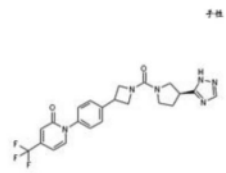
[1785]

实例	系统名	结构	MS m/z
616	[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3R)-3-(三唑-1-基)吡咯烷-1-基]甲酮		447.3 $[M+H]^+$
617	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(三唑-2-基)吡咯烷-1-基]甲酮		486.2 $[M+H]^+$
618	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		512.2 $[M+H]^+$
619	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[6-(三唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		512.2 $[M+H]^+$
620	(3S)-1-[3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		394.2 $[M+H]^+$

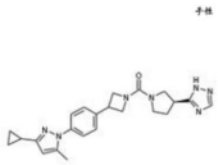
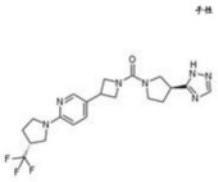
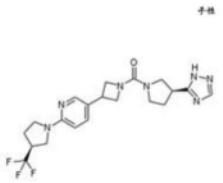
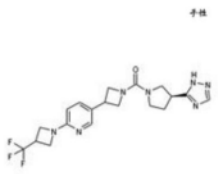
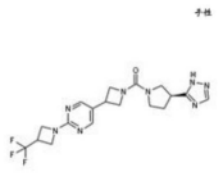
[1786]

实例	系统名	结构	MS m/z
622	(3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		454.3 $[M+H]^+$
624	(3S)-1-[3-[4-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		381.3 $[M+H]^+$
625	(3S)-1-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		449.3 $[M+H]^+$
626	(3S)-1-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		398.2 $[M+H]^+$
627	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		422.2 $[M+H]^+$

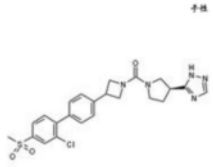
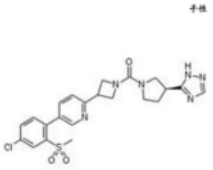
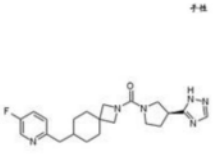
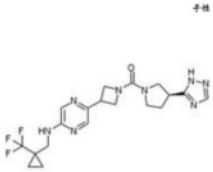
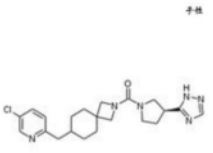
[1787]

实例	系统名	结构	MS m/z
630	外消旋-(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		411.3 $[M+H]^+$
631	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		435.3 $[M+H]^+$
632	(3S)-1-[7-(4-氯-2-氟-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		395.2 $[M+H]^+$
633	(3S)-1-[7-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		396.2 $[M+H]^+$
634	1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-酮		459.3 $[M+H]^+$

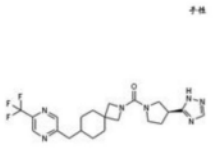
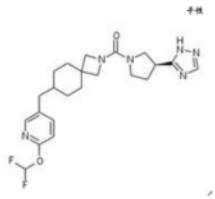
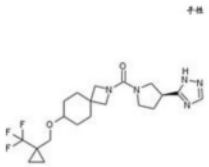
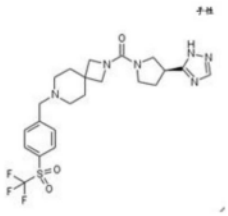
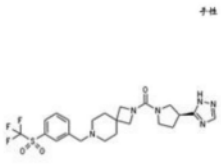
[1788]

实例	系统名	结构	MS m/z
635	[3-[4-(3-环丙基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		416.4 $[M-H]^-$
636	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3R)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		436.4 $[M+H]^+$
637	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[(3S)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		436.3 $[M+H]^+$
638	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[6-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		422.3 $[M+H]^+$
639	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		423.3 $[M+H]^+$

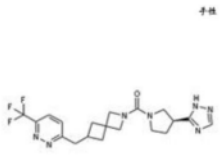
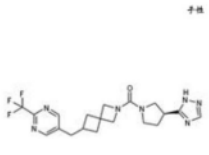
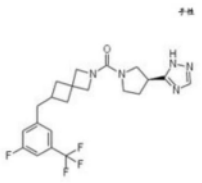
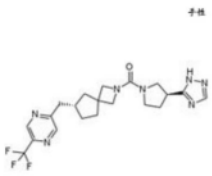
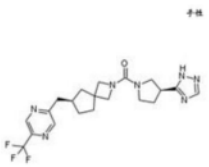
[1789]

实例	系统名	结构	MS m/z
640	[3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		486.3 $[M+H]^+$
641	[3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		487.3 $[M+H]^+$
642	[7-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		399.4 $[M+H]^+$
643	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		437.4 $[M+H]^+$
644	[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		415.3 $[M+H]^+$

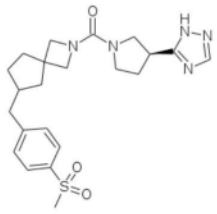
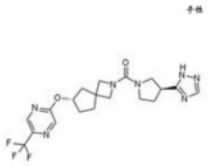
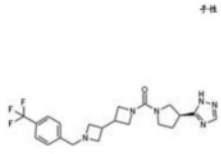
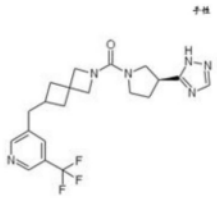
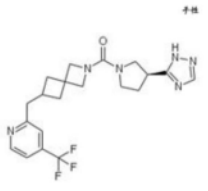
[1790]

实例	系统名	结构	MS m/z
645	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		450.4 $[M+H]^+$
646	[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		447.4 $[M+H]^+$
647	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		428.4 $[M+H]^+$
648	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		513.3 $[M+H]^+$
649	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		513.3 $[M+H]^+$

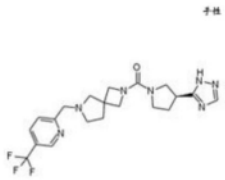
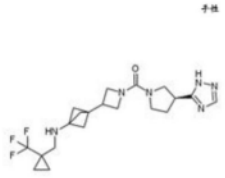
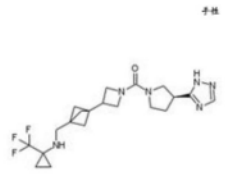
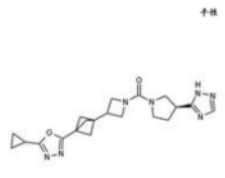
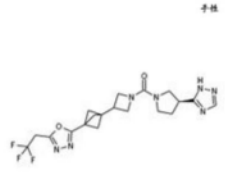
[1791]

实例	系统名	结构	MS m/z
651	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		422.3 $[M+H]^+$
652	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		422.3 $[M+H]^+$
655	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		438.3 $[M+H]^+$
656	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		436.3 $[M+H]^+$
657	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		436.3 $[M+H]^+$

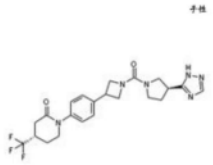
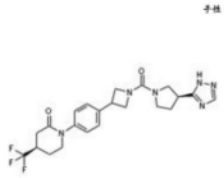
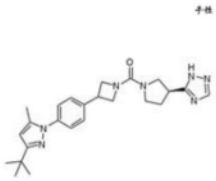
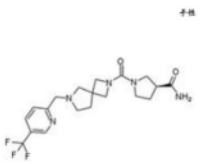
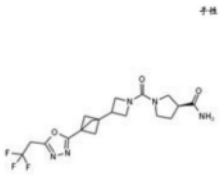
[1792]

实例	系统名	结构	MS m/z
658	[6-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		444.4 $[M+H]^+$
659	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		438.3 $[M+H]^+$
660	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		435.4 $[M+H]^+$
661	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		421.4 $[M+H]^+$
662	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		421.4 $[M+H]^+$

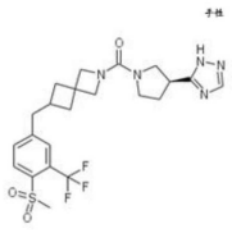
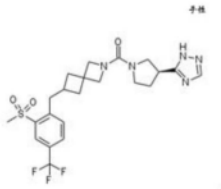
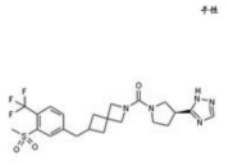
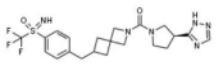
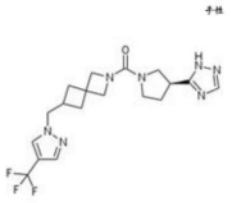
[1793]

实例	系统名	结构	MS m/z
663	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		436.4 $[M+H]^+$
664	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		425.4 $[M+H]^+$
665	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		425.4 $[M+H]^+$
666	[3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		396.4 $[M+H]^+$
667	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		438.4 $[M+H]^+$

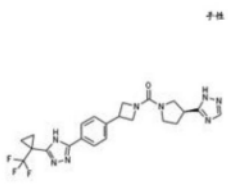
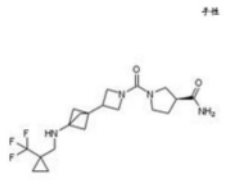
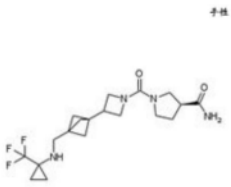
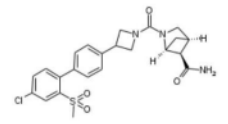
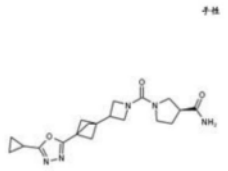
[1794]

实例	系统名	结构	MS m/z
668	(4S)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮		463.3 $[M+H]^+$
669	(4R)-1-[4-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)哌啶-2-酮		463.4 $[M+H]^+$
672	[3-[4-(3-叔丁基-5-甲基-吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		432.5 $[M-H]^-$
674	(3S)-1-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		412.3 $[M+H]^+$
675	(3S)-1-[3-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		414.3 $[M+H]^+$

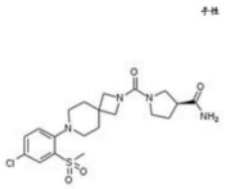
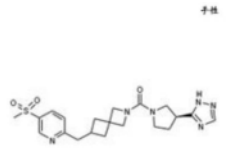
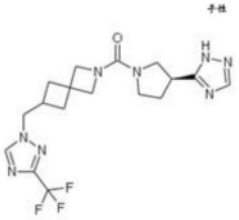
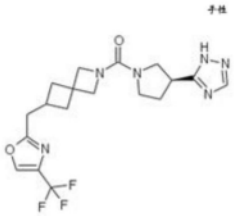
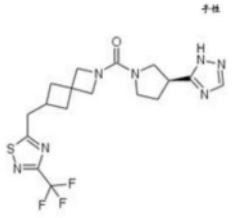
[1795]

实例	系统名	结构	MS m/z
676	[6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		498.4 $[M+H]^+$
677	[6-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		498.4 $[M+H]^+$
678	[6-[[3-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		498.4 $[M+H]^+$
680	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.4 $[M+H]^+$
681	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		410.3 $[M+H]^+$

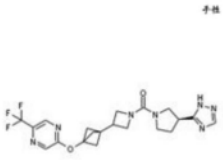
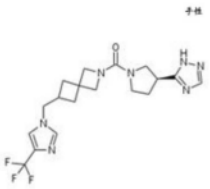
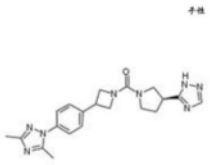
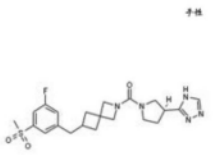
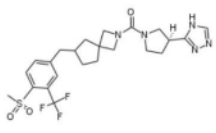
[1796]

实例	系统名	结构	MS m/z
682	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		473.4 $[M+H]^+$
683	(3S)-1-[3-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		401.4 $[M+H]^+$
684	(3S)-1-[3-[3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		401.4 $[M+H]^+$
685	外消旋-(1S,4R,5R)-2-[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-2-氮杂双环[2.1.1]己烷-5-甲酰胺		474.3 $[M+H]^+$
686	(3S)-1-[3-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		372.3 $[M+H]^+$

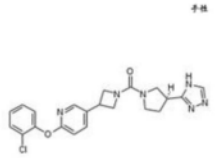
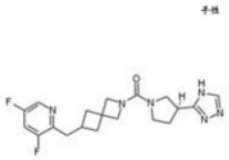
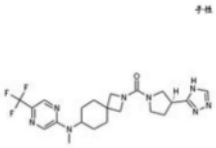
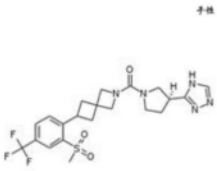
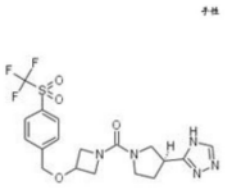
[1797]

实例	系统名	结构	MS m/z
687	(3S)-1-[7-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		455.3 $[M+H]^+$
688	[6-[(5-甲基磺酰基-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		431.4 $[M+H]^+$
690	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		411.4 $[M+H]^+$
691	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		411.4 $[M+H]^+$
692	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		428.3 $[M+H]^+$

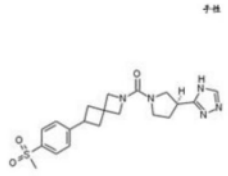
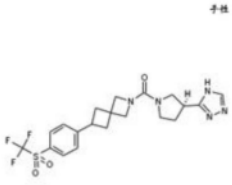
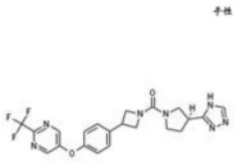
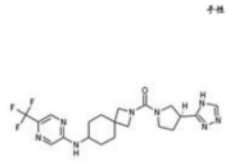
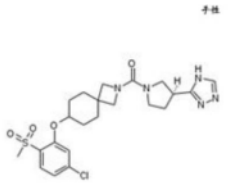
[1798]

实例	系统名	结构	MS m/z
693	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		450.4 $[M+H]^+$
694	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		410.4 $[M+H]^+$
696	[3-[4-(3,5-二甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		393.4 $[M+H]^+$
698	[6-[(3-氟-5-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		448.3 $[M+H]^+$
699	[6-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		512.3 $[M+H]^+$

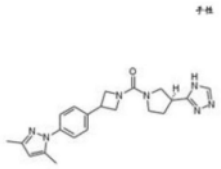
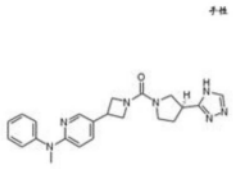
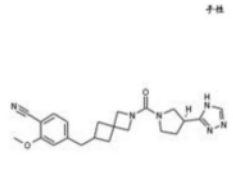
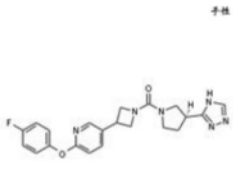
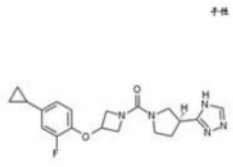
[1799]

实例	系统名	结构	MS m/z
702	[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		425.3 $[M+H]^+$
703	[6-[(3,5-二氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		389.2 $[M+H]^+$
704	[7-[甲基-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		465.4 $[M+H]^+$
705	[6-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		484.4 $[M+H]^+$
706	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		460.4 $[M+H]^+$

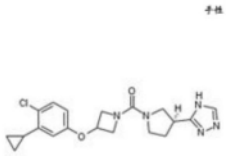
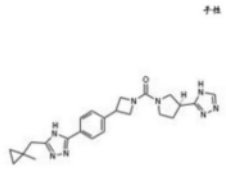
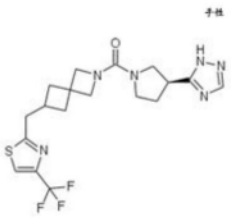
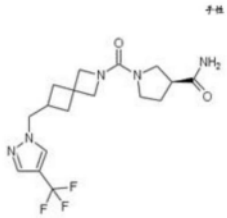
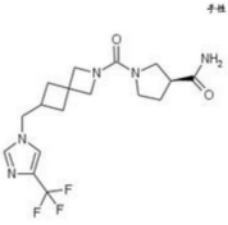
[1800]

实例	系统名	结构	MS m/z
707	[6-(4-甲基磺酰基苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		416.4 [M+H]+
708	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		470.4 $[M+H]^+$
709	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		460.4 $[M+H]^+$
710	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		451.3 $[M+H]^+$
711	[7-(5-氯-2-甲基磺酰基-苯氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		494.3 $[M+H]^+$

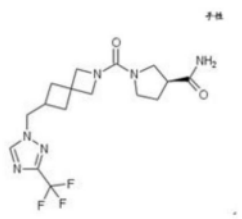
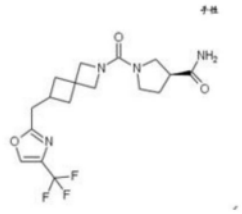
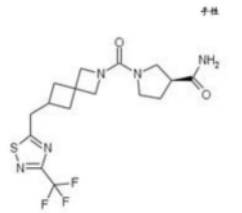
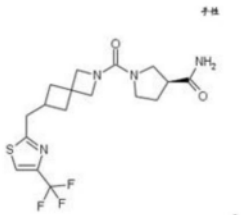
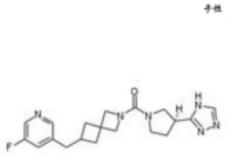
[1801]

实例	系统名	结构	MS m/z
712	[3-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		392.3 $[M+H]^+$
713	[3-[6-(N-甲基苯胺基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		404.3 $[M+H]^+$
714	2-甲氧基-4-[[2-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯甲腈		407.3 $[M+H]^+$
716	[3-[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		409.3 $[M+H]^+$
717	[3-(4-环丙基-2-氟-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		372.2 $[M+H]^+$

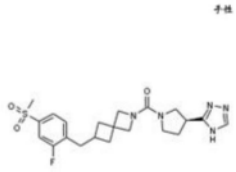
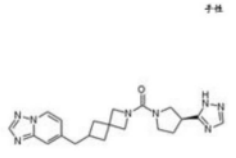
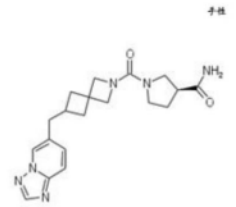
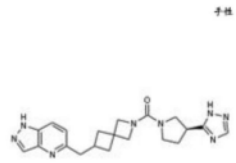
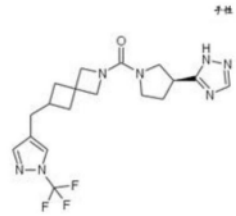
[1802]

实例	系统名	结构	MS m/z
718	[3-(4-氯-3-环丙基-苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		388.2 $[M+H]^+$
719	[3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.4 $[M+H]^+$
720	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		427.3 $[M+H]^+$
721	(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		386.3 $[M+H]^+$
722	(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		386.3 $[M+H]^+$

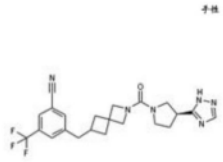
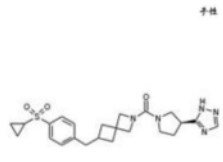
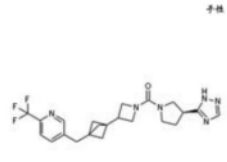
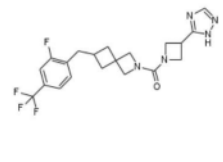
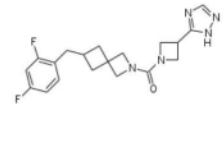
[1803]

实例	系统名	结构	MS m/z
723	(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		387.3 $[M+H]^+$
724	(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噁唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		387.3 $[M+H]^+$
725	(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		404.3 $[M+H]^+$
726	(3S)-1-[6-[[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		403.3 $[M+H]^+$
727	[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		371.2 $[M+H]^+$

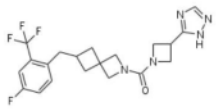
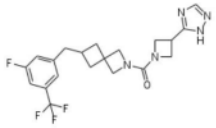
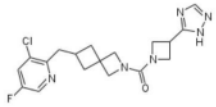
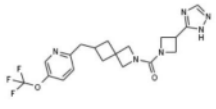
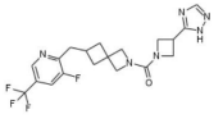
[1804]

实例	系统名	结构	MS m/z
728	[6-[(2-氟-4-甲基磺酰基-苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		448.2 $[M+H]^+$
729	[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		393.4 $[M+H]^+$
730	(3S)-1-[6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		369.3 $[M+H]^+$
731	[6-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		393.3 $[M+H]^+$
732	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		410.3 $[M+H]^+$

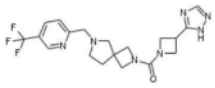
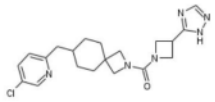
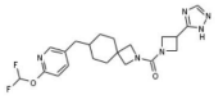
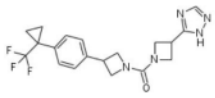
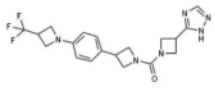
[1805]

实例	系统名	结构	MS m/z
733	3-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-5-(三氟甲基)苯甲腈		445.3 $[M+H]^+$
737	[6-[(4-环丙基磺酰基苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		456.4 $[M+H]^+$
738	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		447.3 $[M+H]^+$
739	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
740	[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		374.3 $[M+H]^+$

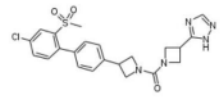
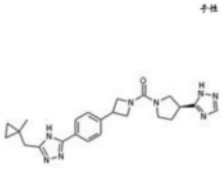
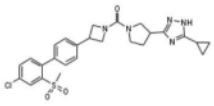
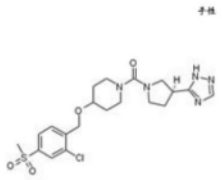
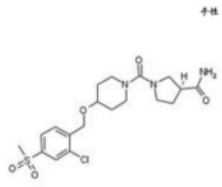
[1806]

实例	系统名	结构	MS m/z
741	[6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
742	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
743	[6-[(3-氯-5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		391.2 $[M+H]^+$
744	[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		423.3 $[M+H]^+$
745	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		425.3 $[M+H]^+$

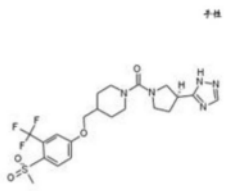
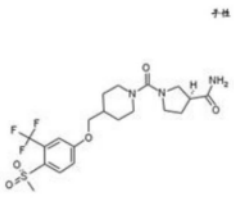
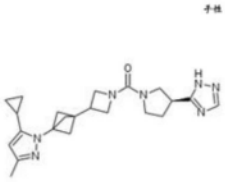
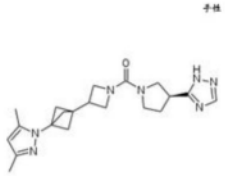
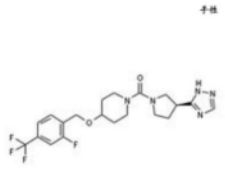
[1807]

实例	系统名	结构	MS m/z
746	[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		422.3 $[M+H]^+$
747	[7-[(5-氯-2-吡啶基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		401.3 $[M+H]^+$
748	[7-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		433.3 $[M+H]^+$
749	[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		392.3 $[M+H]^+$
750	[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		407.3 $[M+H]^+$

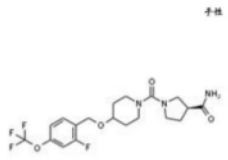
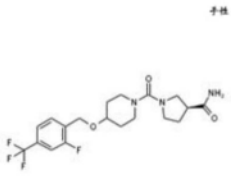
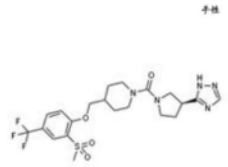
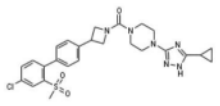
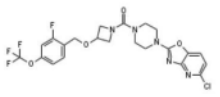
[1808]

实例	系统名	结构	MS m/z
751	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		472.3 $[M+H]^+$
752	[3-[4-[5-[(1-甲基环丙基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		433.4 $[M+H]^+$
753	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		526.4 $[M+H]^+$
755	[4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		468.2 $[M+H]^+$
756	(3S)-1-[4-[(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		444.2 $[M+H]^+$

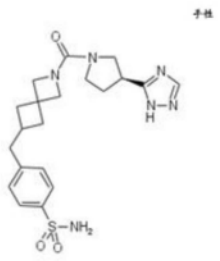
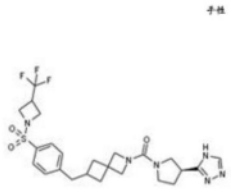
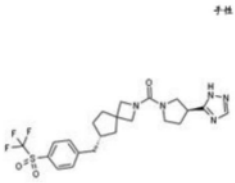
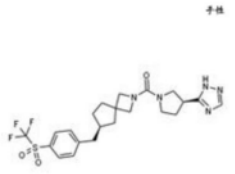
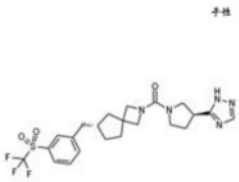
[1809]

实例	系统名	结构	MS m/z
757	[4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		502.2 $[M+H]^+$
758	(3S)-1-[4-[[4-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		478.2 $[M+H]^+$
759	[3-[3-(5-环丙基-3-甲基-吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		408.3 $[M+H]^+$
760	[3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		382.3 $[M+H]^+$
762	[4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		442.2 $[M+H]^+$

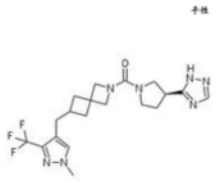
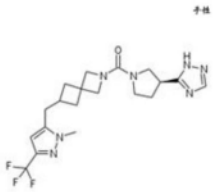
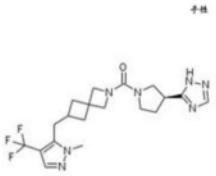
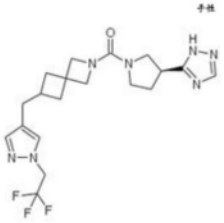
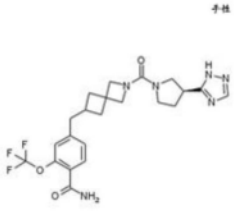
[1810]

实例	系统名	结构	MS m/z
763	(3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		434.2 $[M+H]^+$
764	(3S)-1-[4-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		418.2 $[M+H]^+$
766	[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		502.2 $[M+H]^+$
767	[3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]甲酮		541.2 $[M+H]^+$
769	[4-(5-氯噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-[3-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		530.2 $[M+H]^+$

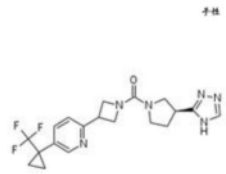
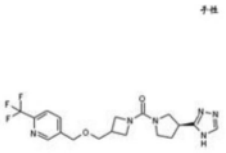
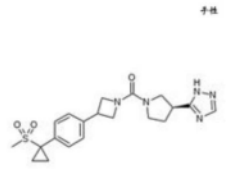
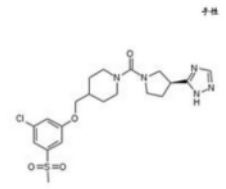
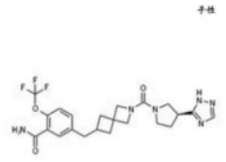
[1811]

实例	系统名	结构	MS m/z
770	4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]苯磺酰胺		431.3 $[M+H]^+$
773	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]磺酰基苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		537.3 $[M-H]^-$
774	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6S)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		498.3 $[M+H]^+$
775	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		498.3 $[M+H]^+$
777	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[(6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]甲酮		498.3 $[M+H]^+$

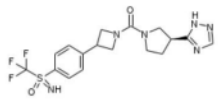
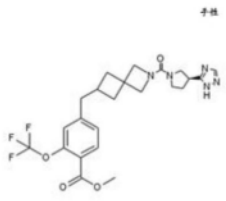
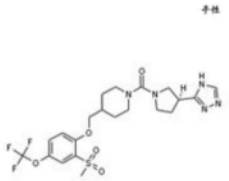
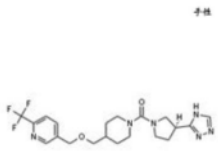
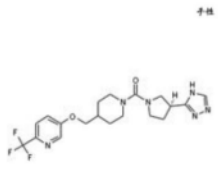
[1812]

实例	系统名	结构	MS m/z
778	[6-[[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
779	[6-[[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
781	[6-[[2-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
782	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		424.3 $[M+H]^+$
783	4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺		479.2 $[M+H]^+$

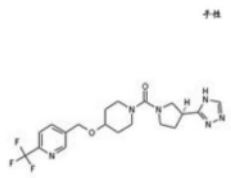
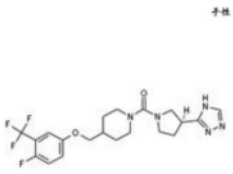
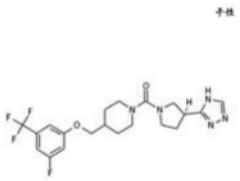
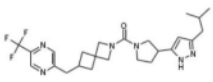
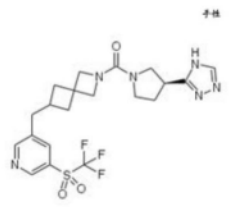
[1813]

实例	系统名	结构	MS m/z
784	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		407.1 $[M+H]^+$
785	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		411.1 $[M+H]^+$
786	[3-[4-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		416.2 $[M+H]^+$
787	[4-[(3-氯-5-甲基磺酰基-苯氧基)甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		468.2 $[M+H]^+$
788	5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺		479.2 $[M+H]^+$

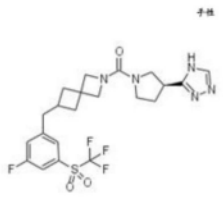
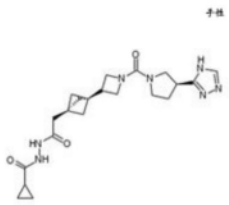
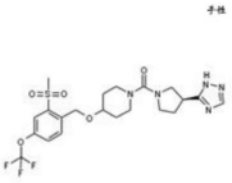
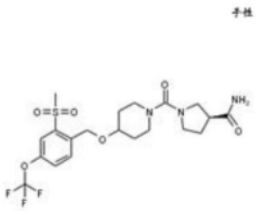
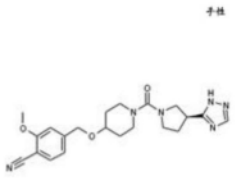
[1814]

实例	系统名	结构	MS m/z
789	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮		429.2 $[M+H]^+$
791	4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯		492.2 $[M-H]^-$
792	[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		518.2 $[M-H]^-$
793	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮		439.2 $[M-H]^-$
794	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基甲基]-1-哌啶基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$

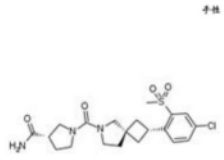
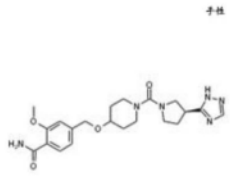
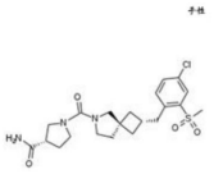
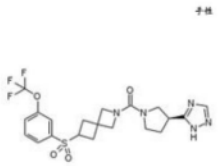
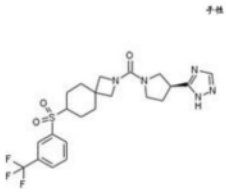
[1815]

实例	系统名	结构	MS m/z
795	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲氧基]-1-哌啶基]甲酮		425.2 $[M+H]^+$
796	[4-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		442.2 $[M+H]^+$
797	[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		442.2 $[M+H]^+$
798	[3-(3-异丁基-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		477.3 $[M+H]^+$
799	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		485.2 $[M+H]^+$

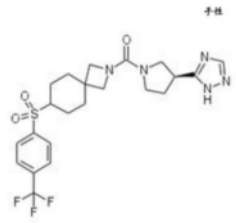
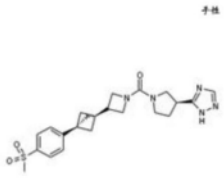
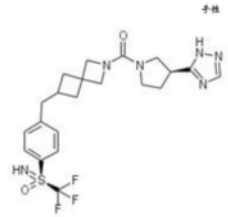
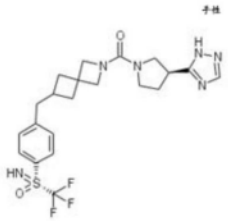
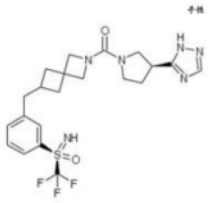
[1816]

实例	系统名	结构	MS m/z
800	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		502.2 $[M+H]^+$
801	N'-[2-[3-[1-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰基]环丙烷甲酰肼		428.3 $[M+H]^+$
802	[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-1-哌啶基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		518.2 $[M+H]^+$
803	(3S)-1-[4-[[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		494.1 $[M+H]^+$
805	2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲腈		411.2 $[M+H]^+$

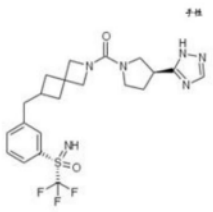
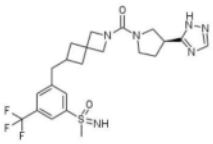
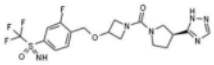
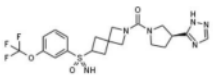
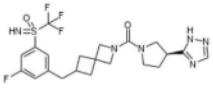
[1817]

实例	系统名	结构	MS m/z
806	(3S)-1-[2-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		440.1 $[M+H]^+$
807	2-甲氧基-4-[[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-4-哌啶基]氧基甲基]苯甲酰胺		429.2 $[M+H]^+$
809	(3S)-1-[2-[(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)甲基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		454.1 $[M+H]^+$
810	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		486.2 $[M+H]^+$
811	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		498.2 $[M+H]^+$

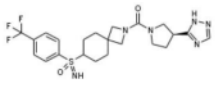
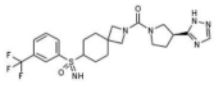
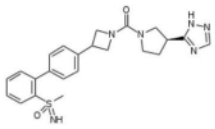
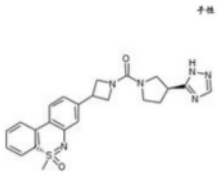
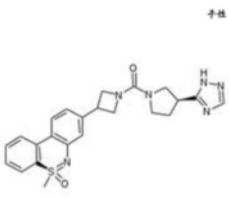
[1818]

实例	系统名	结构	MS m/z
812	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		498.2 $[M+H]^+$
814	[3-[3-(4-甲基磺酰基苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		442.3 $[M+H]^+$
815	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.2 $[M+H]^+$
816	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.2 $[M+H]^+$
817	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.2 $[M+H]^+$

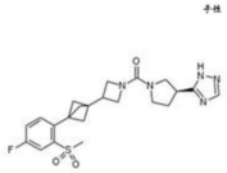
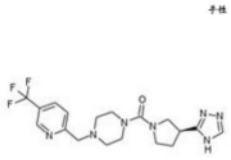
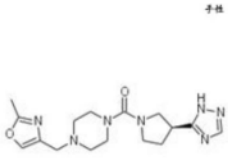
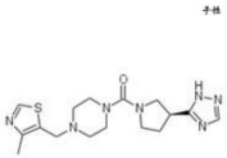
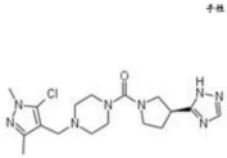
[1819]

实例	系统名	结构	MS m/z
818	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.2 $[M+H]^+$
819	[6-[[3-(甲基亚氨磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		497.2 $[M+H]^+$
820	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		477.1 $[M+H]^+$
823	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲氧基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		485.2 $[M+H]^+$
824	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		501.2 $[M+H]^+$

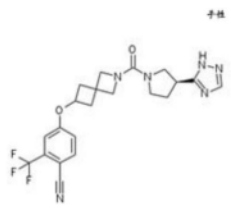
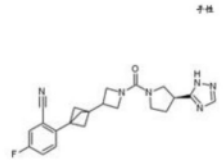
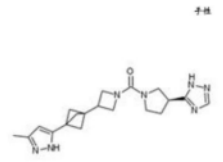
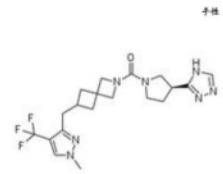
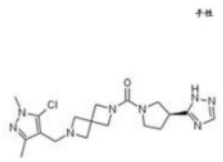
[1820]

实例	系统名	结构	MS m/z
825	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[4-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		497.3 $[M+H]^+$
826	[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[7-[[3-(三氟甲基)苯基]亚氨磺酰基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]甲酮		497.3 $[M+H]^+$
827	[3-[4-[2-(甲基亚氨磺酰基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		451.3 $[M+H]^+$
828	[3-[(8R)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		449.3 $[M+H]^+$
829	[3-[(8S)-8-甲基-8-氧代-8λ6-硫杂-9-氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-1(10),2(7),3,5,8,11,13-七烯-12-基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		449.2 $[M+H]^+$

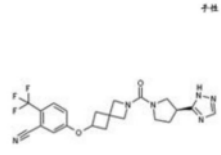
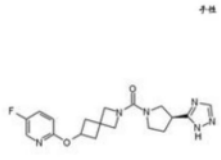
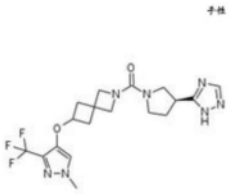
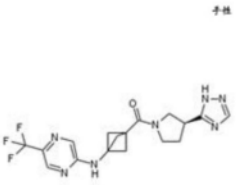
[1821]

实例	系统名	结构	MS m/z
830	[3-[3-(4-氟-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		460.2 $[M+H]^+$
832	[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]-[4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]甲酮		410.2 $[M+H]^+$
833	[4-[(2-甲基噁唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		346.1 $[M+H]^+$
834	[4-[(4-甲基噻唑-5-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		362.1 $[M+H]^+$
835	[4-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		437.3 $[M+HCOO]^-$

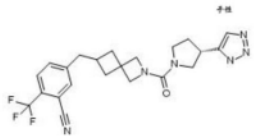
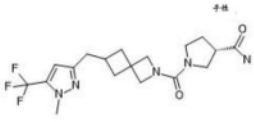
[1822]

实例	系统名	结构	MS m/z
836	4-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈		447.2 $[M+H]^+$
837	5-氟-2-[3-[1-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲腈		407.2 $[M+H]^+$
838	[3-[3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		368.2 $[M+H]^+$
839	[6-[[1-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		424.2 $[M+H]^+$
842	[6-[(5-氯-1,3-二甲基-吡唑-4-基)甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		449.2 $[M+HCOO]^-$

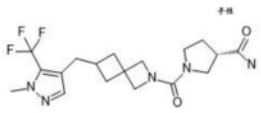
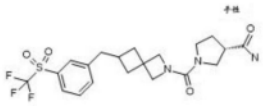
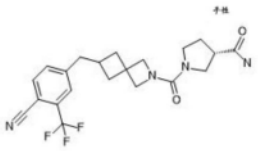
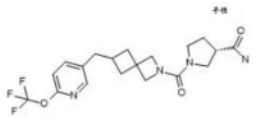
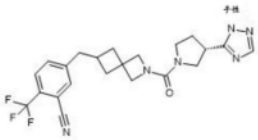
[1823]

实例	系统名	结构	MS m/z
843	5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]-2-(三氟甲基)苯甲腈		447.2 $[M+H]^+$
844	[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		373.2 $[M+H]^+$
845	[6-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮		426.2 $[M+H]^+$
846	[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]甲酮		394.2 $[M+H]^+$
847	(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		485.4 $[M+H]^+$

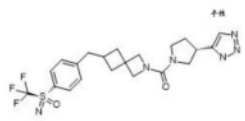
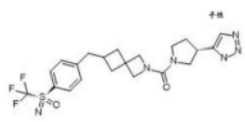
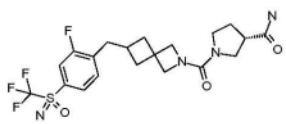
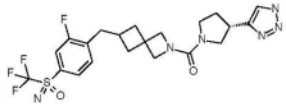
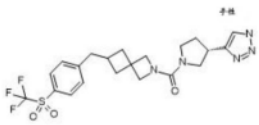
[1824]

实例	系统名	结构	MS m/z
848	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.4 $[M+H]^+$
849	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.4 $[M+H]^+$
850	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		484.4 $[M+H]^+$
851	5-[[2-[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈		445.4 $[M+H]^+$
852	(3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		400.4 $[M+H]^+$

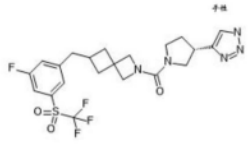
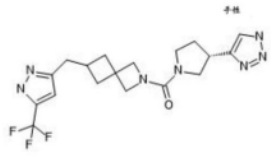
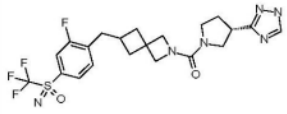
[1825]

实例	系统名	结构	MS m/z
853	(3S)-1-[6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		400.3 $[M+H]^+$
854	(3S)-1-[6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		460.3 $[M+H]^+$
855	(3S)-1-[6-[[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		421.4 $[M+H]^+$
856	(3S)-1-[6-[[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		413.3 $[M+H]^+$
857	5-[[2-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-1-羰基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-(三氟甲基)苯甲腈		445.4 $[M+H]^+$

[1826]

实例	系统名	结构	MS m/z
858	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.3 $[M+H]^+$
859	[(3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		483.3 $[M+H]^+$
860	(3S)-1-[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]吡咯烷-3-甲酰胺		477.3 $[M+H]^+$
861	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		501.3 $[M+H]^+$
862	[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		484.3 $[M+H]^+$

[1827]

实例	系统名	结构	MS m/z
863	[6-[[3-氟-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]甲酮		502.3 $[M+H]^+$
864	[(3S)-3-(1H-三唑-4-基)吡咯烷-1-基]-[6-[[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲酮		410.3 $[M+H]^+$
865	[6-[[2-氟-4-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[(3S)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-基]甲酮		501.3 $[M+H]^+$

[1828] 结构单元的合成

[1829] BB 1

[1830] 6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸

[1831] 步骤1:6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1832] 在0℃下,向2-氯-4-氟苯酚(756mg,562μl,5.16mmol,CAS RN 1996-41-4)、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1g,4.69mmol,CAS RN 1147557-97-8)和三苯基膦(1.48g,5.63mmol)在THF(23.4ml)中的溶液逐滴添加DIAD(1.09ml,5.63mmol,CAS N 2446-83-5),并且将反应在室温下搅拌18h。添加另一批三苯基膦(738mg,2.81mmol),然后添加DIAD(547μl,2.81mmol),并且将反应在室温下搅拌6h。将反应混合物倒入饱和NaHCO3水溶液(50mL)中,并且添加EtOAc(30mL)。使各相分离,并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,以得到橙色油状物。将粗品固定在Isolute上,并且通过柱色谱法(40gr,在庚烷中的0->30% EtOAc)来进行纯化,以得到所需产物,其为黄色固体(1.50g,产率89.3%)。MS(ESI):m/z=286.2$[M-C_4H_8+H]^+$。

[1833] 步骤2:6-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸

[1834] 向6-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.5065g,4.41mmol)在DCM(22mL)中的溶液添加2,2,2-三氟乙酸(2.72ml,35.3mmol),并且将反应在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物浓缩,以得到所需产物,其为黄色油状物(2.015g,产率100%)。MS(ESI):m/z=242.2$[M+H]^+$。

[1835] BB 2

[1836] 3-((2-氟-4-(五氟-16-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸

[1837] 步骤1:3-((2-氟-4-(五氟-16-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1838] 向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5.5g,31.8mmol,CAS RN 141699-55-0)在无水THF(4ml)中的溶液添加叔丁醇钾在THF中的1M溶液(33.3ml,33.3mmol),并且将浑浊的反应混合物在室温下搅拌15min,然后添加(4-(溴甲基)-3-氟苯基)五氟-16-硫烷(10g,31.8mmol,CAS RN 1240257-17-3)。然后将反应混合物在室温下搅拌19小时。将粗反应用EtOAc稀释并且用水萃取,收集有机相并且将水相用EtOAc反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥并且蒸发至干。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,330g,在庚烷中的0%至80%EtOAc)来进行纯化:9.72g,黄色油状物。MS(ESI):m/z=352.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1839] 步骤2:3-((2-氟-4-(五氟-16-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸

[1840] 向3-((2-氟-4-(五氟-16-硫基)苄基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(9.72g,23.9mmol)在DCM(100ml)中的溶液添加TFA(27.2g,18.4ml,239mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后蒸发。将残余物用甲苯处理并且蒸发,以得到所需产物,其为黄色油状物(10.1g,100%)。308.1[M+H]$^+$。

[1841] BB 3

[1842] (3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基)(3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[1843] 类似于实例1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷(CAS RN 7215-01-2)和5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑二盐酸盐(CAS RN 2173135-18-5)开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色胶状物。MS(ESI):m/z=375.2[M+H]+。

[1844] BB 4

[1845] 6-吡咯烷-3-基-1H-吡嗪-2-酮氢溴酸盐

[1846] 向3-(6-甲氧基吡嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,294μmol,CAS RN 2355015-85-7)在EtOH(0.3mL)中的溶液添加48% HBr水溶液(365μl,3.23mmol)并且将RM在90℃下加热15小时。将RM在真空中浓缩,以得到所需化合物,其为棕色固体。MS(ESI):m/z=166.1[M+H]$^+$。

[1847] BB 5

[1848] (+)或(-)-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮

[1849] 和

[1850] BB 6

[1851] (-)或(+)-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮

[1852] 将4-[1-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]吡咯烷-3-基]噁唑烷-2-酮(实例3)的非对映体外消旋体使用HPLC方法GN来进行分离,以得到所需产物BB5(第一次洗脱),其为无色固体(21.3mg,4.33%)。MS(ESI):m/z=432.2[M+H]$^+$,以及所需产物BB6(第二次洗脱),其为无色固体(59.5mg,12.1%)。MS(ESI):m/z=432.2[M+H]$^+$。

[1853] BB 7

[1854] 5-吡咯烷-3-基吡咯烷-2-酮4-甲基苯磺酸[实体A]

[1855] 步骤1:3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1856] 在剧烈搅拌下,在室温下向3-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.81mmol,CAS RN 1135916-70-9)在DCM(15mL)和NaHCO3饱和溶液(在H2O中的溶液)(10mL,5.81mmol)中的混合物在80分钟内逐滴添加氯甲酸苄酯(829μL,5.81mmol)。将两层混合物在室温下搅拌20分钟。分离各层。将水层用DCM萃取两次。将有机层用水萃取一次并且用盐水萃取一次,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在40g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至30:70),以得到所需化合物,其为无色油状物(2.06g;88.6%)。MS(ESI):m/z=293.2[M-BOC+H]$^+$。

[1857] 步骤2:3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-羟基-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体A]和3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-羟基-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体B]

[1858] 向3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.71g,4.36mmol)在THF(19.5mL)中的冰冷溶液逐滴添加LiBH4在THF中的2M溶液(4.36mL,8.71mmol)。将澄清溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒在饱和酒石酸钾钠水溶液和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在80g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物三次,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至0:100),以得到所需产物[实体A](第一次洗脱)和[实体B](第二次洗脱)。MS(ESI):m/z=265.2[M-C4H8+H]+。

[1859] 步骤3:3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体A]

[1860] 向3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-羟基-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(660mg,1.81mmol,[实体A])在DCM(15mL)中的冰冷溶液添加DMP(1.08g,2.54mmol,CAS RN 87413-09-0)并且将混合物在0℃下搅拌1.75小时。将反应混合物用DCM和2M Na2CO3水溶液稀释并且使各层分离。将水层用DCM萃取两次。将有机层用10%硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理并且蒸发。使用MPLC系统在12g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至0:100),以得到所需化合物,其为无色胶状物(0.530g;80.7%)。MS(ESI):m/z=263.1[M-BOC+H]$^+$。

[1861] 步骤4:3-[(E)-1-(苄氧基羰基氨基)-4-乙氧基-4-氧代-丁-2-烯基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体A]

[1862] 向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(290μL,1.46mmol)在THF(5mL)中的冰冷溶液添加氢化钠(55%,在矿物油中)(63.8mg,1.46mmol),并且将混合物在该温度下搅拌30分钟。逐滴添加3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(530mg,1.46mmol)在THF(11mL)中的溶液。在冰浴温度下继续搅拌1.5小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在12g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为无色胶状物(0.519g;73.8%)。MS(ESI):m/z=377.2[M-C4H8+H]$^+$。

[1863] 步骤5:3-(5-氧代吡咯烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体A]

[1864] 在氩气下,将3-[(E)-1-(苄氧基羰基氨基)-4-乙氧基-4-氧代-丁-2-烯基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(205mg,474μmol)和甲酸铵(598mg,9.48mmol)在MeOH(4mL)中的混合物用Pd-C 10%(5.04mg,47.4μmol)处理,并且在密封管中搅拌回流4.5小时。将反应混合物过

滤。蒸发滤液。将残余物吸收在经稀释的NaHCO3水溶液和EtOAc中,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层经MgSO4干燥,过滤并且蒸发,以得到所需化合物,其为无色固体(0.112g;92.9%)。MS(ESI):m/z=199.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1865] 步骤6:5-吡咯烷-3-基吡咯烷-2-酮4-甲基苯磺酸[实体A]

[1866] 将3-(5-氧代吡咯烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(75mg,295μmol)和对甲苯磺酸一水合物(67.3mg,354μmol)在EtOAc(0.8mL)中的悬浮液加热回流1小时,然后在室温下搅拌过夜。将混合物在充满冰水的超声波中均化。对悬浮液进行过滤。将滤饼用EtOAc洗涤,以得到所需化合物,其为淡黄色固体(0.085g;72.4%)。MS(ESI):m/z=155.1[M+H]$^+$。

[1867] BB 8

[1868] 5-吡咯烷-3-基吡咯烷-2-酮4-甲基苯磺酸[实体B]

[1869] 类似于BB7,步骤3至6,从3-[1-(苄氧基羰基氨基)-2-羟基-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[实体B](BB7,步骤2)开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=155.1[M+H]$^+$。

[1870] BB 9

[1871] 3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1872] 步骤1:3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1873] 向配备搅拌棒的20mL小瓶中加入1-溴-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯(561mg,2.12mmol,1.0当量;CAS RN 1227160-18-0)、3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(600mg,2.12mmol,1.0当量;CAS RN 254454-54-1)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(527mg,653μL,2.12mmol,1.0当量)、光催化剂双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+)4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶六氟磷酸盐(23.8mg,21.2μmol,0.01当量;Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy))PF6,CAS RN 870987-63-6)和无水碳酸钠(449mg,4.24mmol,2.0当量)。将小瓶密封,并且置于Ar下,然后加入二甲氧基乙烷(9mL)。向另一个小瓶中加入氯化镍(II)乙二醇二甲醚复合物(4.65mg,21.2μmol,0.01当量;CAS RN 29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(5.68mg,21.2μmol,0.01当量)。将小瓶密封,用Ar吹扫,并且加入二甲氧基乙烷(4mL)。将预催化剂溶液超声处理5min,然后将2mL溶液注射到反应容器中。将反应混合物用Ar脱气并且用蓝色LED灯(420nm)照射1h。通过暴露在空气中以淬灭反应,过滤,并且将溶剂蒸发。使用MPLC系统通过硅胶色谱法纯化该粗反应混合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至70:30),以得到标题化合物,其为无色固体(0.51g,66%)。MS(ESI):m/z=286.1[M-C4H8+2H]$^+$。

[1874] 步骤2:3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1875] 向3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.5g,1.46mmol,1.0当量)在EtOAc(5mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸水合物(0.29g,1.54mmol,1.1当量),并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在0℃下冷却1h,并且过滤。将沉淀物用EtOAc洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(0.52g,82%)。MS(ESI):m/z=242.2[M+H]$^+$。

[1876] BB 10

[1877] 6-(2,4-二氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸

[1878] 步骤1:(2,4-二氟苄基)三苯基溴化鏻

[1879] 在氩气下,将三苯基膦(2.53g,9.66mmol)溶解在乙腈(25ml)中,并且添加将1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(2.00g,1.24ml,9.66mmol,CAS RN 23915-07-3)。将混合物在80℃下搅拌1小时。使悬浮液冷却至室温。向其添加250mL TBME并且在室温下搅拌30min。将固体过滤并且用TBME洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(4.5g;100%)。MS(ESI):m/z=389.2[M-Br+H]$^+$。

[1880] 步骤2:6-(2,4-二氟苯亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1881] 在氩气下在-78℃下,将(2,4-二氟苄基)三苯基溴化鏻(4.6g,9.8mmol)溶解在无水THF(46ml)中,并且添加LHMDS1M在THF中的溶液(19.6ml,19.6mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。然后在室温下,添加6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(4.14g,19.6mmol,CAS RN 1181816-12-5),并且将混合物在85℃下搅拌过夜。冷却后,添加TBME。对悬浮液进行过滤。将滤液浓缩,然后通过快速色谱法(硅胶,100g,在庚烷中的0%至80%EtOAc)来进行纯化。将残余物用甲苯处理并且蒸发,以得到所需产物,其为黄色油状物(10.1g,100%)。308.1[M+H]$^+$。

[1882] 步骤3:6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1883] 将6-(2,4-二氟苯亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.66g,5.17mmol)的溶液溶解在EtOAc(30mL)中。对烧瓶进行吹扫,并且用氩气回填(x3)。添加Pd-C(550mg,517μmol,Eq:0.1),并且将反应在氢气气球下搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土垫来进行过滤,用EtOAc洗涤并且在真空下干燥,以得到所需粗产物(1.44g,86.2%)。268.2[M-C4H8+H]$^+$。

[1884] 步骤4:6-(2,4-二氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸

[1885] 向6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.44g,4.45mmol)在DCM(28.8mL)中的溶液添加TFA(1.72mL,22.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物蒸发,以得到所需粗产物,其为无色油状物(1.8g)。224.1[M+H]$^+$。

[1886] BB 11

[1887] 2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷2,2,2-三氟乙酸

[1888] 步骤1:2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1889] 向2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(442mg,1.83mmol,CAS RN 240401-28-9)在THF(8mL)中的溶液添加2-氟-4-(三氟甲基)苯酚(330mg,1.83mmol,CAS RN 77227-78-2)和三苯基膦(529mg,2.02mmol,Eq:1.1)。在室温下搅拌5分钟后,将溶液在冰浴中冷却,并且将DEAD(351mg,319μl,2.02mmol,Eq:1.1)在10分钟内逐滴添加。在冰浴中搅拌1小时后,使混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物倒在水和乙醚上,并且使各层分离。将有机层用水、1M NaOH水溶液和盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。使用MPLC系统在25g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至60:40),以得到所需的化合物,其为无色固体(0.625g;83.9%)。MS(ESI):m/z=348.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1890] 步骤2:2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷2,2,2-三氟乙酸

[1891] 向2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(70mg,174μmol)在DCM(1mL)中的溶液添加TFA(66.8μl,868μmol),并且将混合物在室温下搅拌20小时。将溶液蒸发,以得到所需产物,其为无色固体(0.073g,100%)。304.2[M+H]$^+$。

[1892] BB12

[1893] 3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1894] 步骤1:3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1895] 将3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.16mmol,CAS RN 1203681-52-0)、(2,4-二氟苯基)硼酸(658mg,4.16mmol,CAS RN 144025-03-6)、碳酸钾(2.88g,20.8mmol)、水(1ml)和四(三苯基膦)钯(0)(241mg,208μmol)在THF(10ml)中的悬浮液经由微波照射在110℃下加热15min。然后将粗产物倒在EtOAc和水上方。将水层由EtOAc(x3)来进行萃取,并且将溶剂在真空中去除。将粗产物通过快速色谱法(庚烷:EE 100:0至50:50)来进行纯化。将产物级分在真空中干燥,从而得到产物,其为黄色油状物(1.20;78.7%)。MS(ESI):m/z=290.2[M-C4H8+H]$^+$。

[1896] 步骤2:3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1897] 类似于BB9,步骤2,从3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=246.2[M+H]$^+$。

[1898] BB13

[1899] 反式-3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁烷甲酸

[1900] 步骤1:反式-甲基3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁烷甲酸酯

[1901] 向3-羟基环丁烷甲酸甲酯(506mg,3.89mmol,CAS RN 63485-51-8)在DMF(8.33mL)中的冰冷溶液添加氢化钠(55%,在矿物油中)(187mg,4.28mmol),并且将混合物在该温度下搅拌30分钟。在0℃下,将1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(1g,3.89mmol,CAS RN 239087-07-1)在DMF(1.67mL)中的溶液逐滴添加至混合物。将浆液在室温下继续搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(300mL)和EtOAc(300mL)上,并且使各层分离。将水层用EtOAc(100mL)萃取一次。将有机层用水洗涤两次,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发,以得到所需产物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=307.1[M+H]$^+$。按原样用于下一步骤。

[1902] 步骤2:反式-3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁烷甲酸

[1903] 向3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]环丁烷甲酸甲酯(730mg,2.38mmol)在THF(10mL)、MeOH(10mL)和水(10mL)中的溶液添加LiOH一水合物(500mg,11.9mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物倒在水上,并且使用1M HCl水溶液来将pH设定为2。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并且蒸发,以得到所需产物,其为淡黄色液体(646mg,63.1%)。MS(ESI):m/z=291.2[M-H]$^-$。

[1904] BB 14

[1905] [3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]

[1906] 甲酮

[1907] 步骤1:3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1908] 类似于BB9,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和4-溴-四氢吡喃(CAS N 25637-16-5)开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=262.0[M-C4H8+H]$^+$。

[1909] 步骤2:3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1910] 将3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.58mmol)在4M HCl/EtOAC(10.0mL,40mmol)中的溶液在室温下搅拌4小时。将溶液在真空中浓缩,以得

到所需产物,其为黄色油状物(399mg,74.8%)。MS(ESI):m/z=:218.5[M+H]$^+$。

[1911] 步骤3:(4-硝基苯基)3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1912] 将3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐(150.0mg,0.590mmol)、4-硝基苯基氯甲酸酯(120.0mg,0.600mmol,CAS RN 7693-46-1)和TEA(0.2mL,1.43mmol)在DCM(4mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将溶液在真空中浓缩,以得到残余物,将其通过快速柱(石油醚:EtOAc=3:1)来进行纯化,以得到所需产物,其为无色油状物(170mg,74.4%)。MS(ESI):m/z=383.3[M+H]$^+$。

[1913] 步骤4:[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮

[1914] 类似于实例8,从(4-硝基苯基)3-(4-四氢吡喃-4-基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯和5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐(CAS RN 1956389-94-8)开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=381.1[M+H]$^+$。

[1915] 如果没有另外指明,则以下结构单元使用合适的结构单元按照类似于分别针对BB14所述的合成方法进行合成。

[1916]

BB	系统名	步骤(类似于BB14合成) 结构单元	MS m/z

[1917]

BB	系统名	步骤（类似于 BB14 合成） 结构单元	MS m/z
15	[3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮	步骤 3+4 3-(4-异丙氧基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐 (CAS N 180370-42-2)	355.1 $[M+H]^+$
16	[3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮	步骤 3+4 3-(4-丙氧基苯基)氮杂环丁烷 (CAS N 1260797-70-3)	355.1 $[M+H]^+$
17	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-THF-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮	步骤 1-4 3-溴-THF (CAS RN 19311-37-6)	367.2 $[M+H]^+$
18	[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]-[3-(4-四氢吡喃-3-基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮	步骤 1-4 3-溴-四氢吡喃 (CAS RN 13047-01-3)	381.3 $[M+H]^+$
22	(4-硝基苯基) 3-[4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯	步骤 1-3 4-溴-氧杂环丁烷 (CAS N 39267-79-3)	355.3 $[M+H]^+$
23	[3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮	步骤 3+4 3-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)氮杂环丁烷 (CAS RN 2275677-81-9)	367.2 $[M+H]^+$

[1918] BB 19

[1919] [3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-

[1920] [3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1921] 步骤1:3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1922] 向X-PHOS(152.7mg,0.320mmol,CAS RN 564483-18-7)和叔丁醇钠(307.82mg,3.2mmol)在DME(20mL)中的溶液添加Pd2(dba)3(293.31mg,0.320mmol)、3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.6mmol,CAS RN 1203681-52-0)和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(239.62mg,1.6mmol,CAS RN 54745-74-3),并且在N2气氛下,将混合物

在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并且用DCM(20mL x3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)来进行纯化,以得到所需产物,其为淡黄色油状物(280mg,49.2%)。MS(ESI):m/z＝345.1[M+H]$^+$。

[1923] 步骤2:外消旋-(1R,5S)-3-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷2,2,2-三氟乙酸

[1924] 类似于BB14,步骤2,从3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和TFA开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z＝245.1[M+H]$^+$。

[1925] 步骤3:(4-硝基苯基)3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1926] 类似于BB14,步骤3,从外消旋-(1R,5S)-3-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷2,2,2-三氟乙酸开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色油状物。按原样用于下一步骤。

[1927] 步骤4:[3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(1H-吡唑-5-基)吡咯烷-1-基]甲酮

[1928] 类似于实例8,从(4-硝基苯基)3-[4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯和5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐(CAS RN 1956389-94-8)开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z＝408.3[M+H]$^+$。

[1929] BB 20

[1930] (4-硝基苯基)3-[4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1931] 类似于BB19,步骤1至3,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐开始获得产物,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS(ESI):m/z＝368.3[M-C4H8+H]$^+$。

[1932] BB 21

[1933] (4-硝基苯基)3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1934] 步骤1:3-[4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1935] 类似于BB19,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和吡咯烷-3-醇开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z＝319.4[M+H]$^+$。

[1936] 步骤2:3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1937] 向3-[4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130.0mg,0.410mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加二乙基氨基三氟化硫(100.0mg,0.620mmol)。将反应溶液在25℃搅拌16小时。将溶液倒入盐水(10mL)中,并且用DCM(10mL)萃取。将有机层在真空中浓缩,以得到残余物,将其通过快速柱(石油醚:EtOAc＝10:1)来进行纯化,以得到标题化合物,其为无色固体(105mg,80.2%)。MS(ESI):m/z＝321.1[M+H]$^+$。

[1938] 步骤3:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-氟-吡咯烷2,2,2-三氟乙酸

[1939] 类似于BB14,步骤2,从3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和TFA开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z＝221.1[M+H]$^+$。

[1940] 步骤4:(4-硝基苯基)3-[4-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[1941] 类似于BB14,步骤3,从1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-氟-吡咯烷2,2,2-三氟乙酸开始获得产物,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS(ESI):m/z=386.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1942] BB 24

[1943] 3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸步骤1:1-硝基-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯

[1944] 向1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-醇(327mg,2.55mmol,1.2当量;CAS RN507-52-8)在DMF(4mL)中的冰冷溶液添加氢化钠(102mg,2.55mmol,1.2当量;55%,在矿物油中)并且将反应混合物在室温下搅拌。1h后,分批添加1-氟-4-硝基苯(300mg,2.13mmol,1.0当量;CAS RN350-46-9),并且在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物倒在半饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水洗涤三次,经$MgSO_4$干燥,过滤,用硅胶处理并且蒸发。使用MPLC系统通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为无色油状物(0.42g,75%),其不经进一步纯化即用于后续步骤。

[1945] 步骤2:4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯胺

[1946] 向1-硝基-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯(420mg,1.69mmol,1.0当量)在EtOAc(2mL)和MeOH(2mL)中的溶液添加Pd/C(39.5mg,37.1μmol,0.022当量;10重量%),并且在H_2气氛(气球)下,将悬浮液在室温下搅拌5h。将悬浮液过滤并且将滤液蒸发,以得到所需化合物,其为无色固体(0.36g,92%)。MS(ESI):m/z=220.2[M+H]$^+$。

[1947] 步骤3:1-溴-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯

[1948] 向4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯胺(360mg,1.64mmol,1.0当量)在乙腈(8mL)中的溶液添加溴化铜(II)(477mg,2.13mmol,1.3当量)。将深色悬浮液加热至60℃。在该温度下逐滴添加亚硝酸叔丁酯(220mg,2.13mmol,1.3当量)并且将混合物在70℃下搅拌过夜。冷却后,将深色混合物倒在饱和$NaHCO_3$水溶液上。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤后用硅胶进行处理,并且将其蒸发。使用MPLC系统通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为无色油状物(0.38g,40%)。按原样用于下一步骤。

[1949] 步骤4:3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1950] 类似于BB 4,步骤1,从1-溴-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯开始获得产物,以得到所需化合物,其为淡棕色固体(0.10g,20%)。MS(ESI):m/z=304.2[M+2H-tBu]$^+$。

[1951] 步骤5:3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1952] 向3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(98mg,0.273mmol,1.0当量)在EtOAc(1mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸水合物(55mg,0.286mmol,1.1当量),并且将混合物加热回流1.5h。将悬浮液置于冰箱中在0℃下冷却30min,并且过滤。将沉淀物用EtOAc洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(81mg,65%)。MS(ESI):m/z=260.2[M+H]$^+$。

[1953] BB25

[1954] 5-[(3S或3R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑

[1955] 和

[1956] BB26

[1957] 5-[(3R或3S)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑

[1958] 将5-吡咯烷-3-基-1H-吡唑盐酸盐(300.0mg,1.73mmol,CAS RN 1956389-94-8)通过SFC方法ADH2来进行分离,以得到峰1(BB25),其为淡黄色油状物(80mg,产率30.38%)MS(ESI):m/z=138.1[M+H]$^+$,以及峰2,其为淡黄色油状物(BB26)(82mg,产率29.75%)。MS(ESI):m/z=138.1[M+H]$^+$。

[1959] BB 27

[1960] (4-硝基苯基)3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯

[1961] 类似于BB14,步骤3,从5-吡咯烷-3-基-1H-三唑(CAS RN 1517602-91-3)开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色胶状物。按原样用于下一步骤。

[1962] BB28

[1963] (4-硝基苯基)(3S或3R)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯

[1964] 和

[1965] BB29

[1966] (4-硝基苯基)(3R或3S)-3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯

[1967] 将外消旋体(4-硝基苯基)3-(1H-三唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸酯(BB27)使用SFC方法AD6来进行分离,以得到所需产物BB28,其为黄色胶状物。MS(ESI):m/z=304.1[M+H,所需产物BB29,其为黄色胶状物。MS(ESI):m/z=304.1[M+H]$^+$。

[1968] BB28。旋光度:-20.145°

[1969] BB29。旋光度:+23.642°

[1970] BB30

[1971] 4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶2,2,2-三氟乙酸

[1972] 步骤1:4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1973] 向1-BOC-4-羟基哌啶(397mg,1.97mmol,CAN RN 109384-19-2)在THF(9mL)中的溶液添加t-BuOK(277mg,2.47mmol),并且在25℃下搅拌30min。然后在混合物中添加1-(溴甲基)-2-氯-4-(三氟甲基)苯(450mg,1.65mmol,CAS RN 279252-26-5),并且在25℃下搅拌12h。将混合物倒入NH4Cl水溶液(30mL)中并且用EtOAc(20mL,三次)萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,浓缩并且通过反相快速色谱法(0.05%v/v FA条件)来进行纯化,以得到所需产物,其为黄色油状物(228mg,产率35.18%)。MS(ESI):m/z=338.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1974] 步骤2:4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶2,2,2-三氟乙酸

[1975] 类似于BB14,步骤2,从4-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和TFA开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z=294.1[M+H]$^+$。

[1976] BB31

[1977] 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷2,2,2-三氟乙酸

[1978] 步骤1:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[1979] 类似于BB30,步骤1,从3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(CAS RN 478837-18-2)和1-(溴甲基)-2-氯-4-(三氟甲基)苯(CAS RN 279252-26-5)开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=348.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1980] 步骤2:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷2,2,2-三氟乙酸

[1981] 类似于BB14,步骤2,从3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯和TFA开始获得产物,以得到标题化合物,其为红色油状物。MS(ESI):m/z=304.1[M+H]$^+$。

[1982] BB32

[1983] 外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯2,2,2-三氟乙酸

[1984] 步骤1:外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

[1985] 向2-氟-4-(三氟甲基)苯酚(500.0mg,2.78mmol)、5-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(631.04mg,2.78mmol,CAS RN 203663-25-6)和三苯基膦(1092.25mg,4.16mmol)在甲苯(15mL)中的溶液添加偶氮二甲酸二乙酯(725.22mg,4.16mmol),并且在N2气氛下,将混合物在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩并且通过反相快速色谱法(0.05%v/v FA条件)来进行纯化,以得到所需产物,其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=334.1[M-C4H8+H]$^+$。

[1986] 步骤2:外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯2,2,2-三氟乙酸

[1987] 类似于BB14,步骤2,从外消旋-(3aS,6aR)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯和TFA开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=289.9[M+H]$^+$。

[1988] BB33

[1989] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶4-甲基苯磺酸

[1990] 步骤1:3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1991] 类似于BB9,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和5-溴-2-(2-氯苯氧基)吡啶(CAS N 1240670-82-9)开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=361.2[M+H]$^+$。

[1992] 步骤2:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶4-甲基苯磺酸

[1993] 类似于BB24,步骤5,从3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=261.1[M+H]$^+$。

[1994] BB34

[1995] 1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1996] 步骤1:3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1997] 在氩气下,向3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(222mg,711μmol,CAS RN

CAS RN 1203681-52-0)和3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷(110mg,711μmol,CAS RN 1333106-09-4)在叔丁醇(4mL)中的悬浮液添加x-phos(30.5mg,64μmol,CAS RN CAS RN 564483-18-7)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物(22.1mg,21.3μmol,CAS RN 052522-40-4)和碳酸铯(927mg,2.84mmol),并且将混合物在微波炉中在90℃下加热1小时。将混合物过滤,将滤液用硅胶处理并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在12g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为淡黄色油状物(0.127g;44.4%)。MS(ESI):m/z=387.2[M+H]$^+$。

[1998] 步骤2:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[1999] 向3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(670mg,1.73mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸水合物(363mg,1.91mmol),并且将混合物在密封管中搅拌回流2小时。添加另一批4-甲基苯磺酸水合物(109mg,572μmol)并且再继续搅拌回流一小时。使悬浮液冷却至室温,然后过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需化合物,其为灰色固体(0.277g;24.6%)。MS(ESI):m/z=287.2[M+H]$^+$。

[2000] BB35

[2001] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶4-甲基苯磺酸

[2002] 步骤1:3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-1-甲酸叔丁酯

[2003] 类似于BB9,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和5-溴-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶(CAS N 909849-01-0)开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色蜡状固体。MS(ESI):m/z=411.2[M+H]$^+$。

[2004] 步骤2:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶4-甲基苯磺酸

[2005] 类似于BB34,步骤1,从3-[6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=311.1[M+H]$^+$。

[2006] BB36

[2007] 3-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑;4-甲基苯磺酸

[2008] 步骤1:3-[(Z)-N'-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]氧基甲脒基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2009] 向1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(1.43g,9.29mmol,CAS RN 277756-46-4)、DIPEA(3.60g,27.87mmol)和HATU(4.24g,11.15mmol)在DCM(40mL)中的溶液添加3-(N-羟基甲脒基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g,9.29mmol,CAS RN 1309207-05-3),然后在20℃下搅拌16h。将混合物蒸发并且通过反相快速色谱法(FA)来进行纯化,以得到所需产物,其为淡棕色油状物(2.6g,产率79.6%)。MS(ESI):m/z=296.3[M-C4H8+H]$^+$。

[2010] 步骤2:3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2011] 向3-[(Z)-N'-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]氧基甲脒基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,4.27mmol)在EtOH(37.5mL)和水(37.5mL)中的溶液添加KOAc(838.04mg,8.54mmol),将混合物在80℃下搅拌12h。将混合物浓缩并且用EtOAc(50mL)稀释,用水和盐

水洗涤,经Na2SO4干燥,然后浓缩,将残余物通过反相快速色谱法(FA)来进行纯化,以得到所需化合物,其为淡黄色油状物。(1.25g,87.8%产率)。MS(ESI):m/z=278.4[M-C4H8+H]$^+$。

[2012] 步骤3:3-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑4-甲基苯磺酸

[2013] 类似于BB34,步骤1,从3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为棕色蜡状固体。MS(ESI):m/z=234.4[M+H]$^+$。

[2014] BB37

[2015] 4-甲基苯磺酸6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2016] 步骤1:6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2017] 向6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(350mg,1.64mmol,CAS RN 1147557-97-8)在DMF(5ml)中的溶液添加NaH(43.3mg,1.81mmol),并且将混合物在室温下搅拌30min,然后添加2-氯-6-(三氟甲基)吡嗪(38.3mg,210μmol,CS RN 61655-69-4)。然后将反应混合物在90℃下搅拌18小时。冷却至室温后,添加水(0.2mL)。将混合物转移至分液漏斗,用EtOAc(3*25ml)、水(1*25ml)和盐水(1*25ml)萃取。将有机层经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在24g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至60:40),以得到标题化合物,其为无色油状物(304mg,51.65)。MS(ESI):m/z=411.2[M+H]$^+$。

[2018] 步骤2:4-甲基苯磺酸6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2019] 类似于BB34,步骤1,从6-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=311.1[M+H]$^+$。

[2020] BB38

[2021] 2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸锂

[2022] 步骤1:2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯

[2023] 向3,3,3-三氟丙烷-1-醇(1.39mL,15.7mmol,CAS RN 1138480-98-4)和6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(2.2g,13.08mmol,CAS RN 1138480-98-4)在DCM(16.5ml)中的溶液添加三乙基硅烷(4.6mL,28.7mmol)和氯化铋(III)(2.06g,6.55mmol)。在室温下继续搅拌过夜。对悬浮液进行过滤。将滤液用硅胶进行处理,并且将其蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在24g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至75:25),以得到粗批次(570mg)。使用MPLC(ISCO)系统在40g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物,洗脱梯度为DCM:EtOAc(100:0至95:5),以得到所需化合物,其为无色油状物(0.345mg,13.4%)。按原样用于下一步骤。

[2024] 步骤2:2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸锂

[2025] 向2-(3,3,3-三氟丙氧基)螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(222mg,834μmol)在水(666μL)和THF(888μL)中的混合物添加氢氧化锂一水合物(43.7mg,1.04mmol),并且将混合物在密封管中在室温(30℃)下搅拌4小时。将澄清的无色溶液完全蒸发,以得到所需化合物,其为无色固体(0.206g;95.7%)。MS(ESI):m/z=251.1[M-H]$^-$。

[2026] BB39

[2027] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡啶

[2028] 步骤1:3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2029] 类似于BB9,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和5-溴-2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡啶(CAS RN 1852360-62-3)开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色蜡状固体。MS(ESI):m/z=372.1[M+H]$^+$。

[2030] 步骤2:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]吡啶向3-[6-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(408mg,1.1mmol)在EtOAc(7mL)中的溶液添加甲苯磺酸(422mg,1.11mmol),并且将混合物搅拌回流过夜。将混合物蒸发,将残余物溶解在3ml MeOH中并且添加至氨基官能化的硅胶柱(10g)。将柱用ACN/MeOH 1:1洗涤,只要滤液为碱性(大约50mL)。将残余物蒸发,以得到标题化合物,其为淡黄色蜡状固体(318mg,93.9%)。MS(ESI):m/z=272.1[M+H]$^+$。

[2031] BB40

[2032] (3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷2,2,2-三氟乙酸

[2033] 步骤1:(3S)-3-(3-氯-5-羟基-苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2034] 在0℃下,向5-氯苯-1,3-二醇(0.38mL,2.42mmol,CAS RN 52780-23-1)、(R)-(-)-N-BOC-3-吡咯烷醇(408.0mg,2.18mmol,CAS RN 109431-87-0)和三丁基膦(0.9mL,3.63mmol)在THF(8mL)中的溶液添加,并且然后添加1,1'-偶氮二羰基-二哌啶(0.71mL,3.63mmol)并且在50℃下搅拌12h。将混合物浓缩并且通过反相快速色谱法(0.05%v/v FA条件)来进行纯化,以得到所需产物,其为黄色油状物(71mg,产率9.3%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.58-6.40(m,2H),6.29(br d,J=19.2Hz,1H),4.82(br s,1H),3.69-3.40(m,4H),2.27-2.06(m,2H),1.51(br s,9H)。

[2035] 步骤2:(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2036] 将(3S)-3-(3-氯-5-羟基-苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70.0mg,0.220mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(62.13mg,0.270mmol)和K2CO3(61.53mg,0.450mmol)在DMF(2mL)中的溶液在100℃下搅拌12h。将混合物通过H2O(10mL)来进行稀释并且用EtOAc(3x10mL)萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,浓缩,以得到所需产物,其为黄色油状物(80mg,0.200mmol,产率90.6%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.57(br d,J=2.0Hz,2H),6.38(t,J=2.2Hz,1H),4.85(br s,1H),4.32(q,J=8.0Hz,2H),3.68-3.39(m,4H),2.27-2.04(m,2H),1.48(s,9H)。

[2037] 步骤3:(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷2,2,2-三氟乙酸

[2038] 向(3S)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,0.200mmol)在DCM(6mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.16mL,2.12mmol),并且将混合物在20℃下搅拌2h。将混合物浓缩,以得到所需产物,其为黄色油状物(140mg,98.0%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.73-6.32(m,3H),5.09(br s,1H),4.41-4.27(m,2H),3.62(br s,4H),2.52-2.25(m,2H)。

[2039] BB41

[2040] (3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷2,2,2-三氟乙酸

[2041] 步骤1:(3R)-3-(3-氯-5-羟基-苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2042] 类似于BB40,步骤1,从(S)-(-)-N-BOC-3-吡咯烷醇(408.0mg,2.18mmol,CAS RN 101469-92-5)获得产物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=258.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2043] 步骤2:(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2044] 类似于BB40,步骤2,从(3R)-3-(3-氯-5-羟基-苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯获得产物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=340.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2045] 步骤3:(R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷2,2,2-三氟乙酸

[2046] 类似于BB40,步骤3,从(3R)-3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯获得产物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=296.1[M+H]$^+$。

[2047] BB42

[2048] 8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸

[2049] 步骤1:8-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯

[2050] 向8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(200mg,972μmol,CAS RN 179022-43-6)在DCM(4mL)和水(0.2mL)中的两层混合物添加碳酸氢钠(245mg,2.92mmol),然后添加氰化溴(124mg,1.17mmol,CAS RN 506-68-3)。将混合物剧烈搅拌过夜,并且然后用水和DCM稀释,并且使各层分离。将水层用DCM萃取两次。将有机层用盐水洗涤,干燥并且蒸发,以得到所需化合物,其为无色胶状物(0.137g;72.5%)。MS(ESI):m/z=195.1[M+H]$^+$。

[2051] 步骤2:8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸乙酯

[2052] 向8-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(137mg,705μmol)和(Z)-N'-羟基环丙烷甲脒(70.6mg,705μmol,CAS RN 51285-13-3)在乙醇(3mL)中的溶液逐滴添加1.9M氯化锌在2-Me-THF中的溶液(557μL,1.06mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。向无色悬浮液添加浓盐酸(704μL,8.46mmol),这形成了溶液。将该溶液在50℃下搅拌过夜。将反应蒸发。将残余物用饱和NaHCO3水溶液中和。将水层用EtOAc萃取三次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在4g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至0:100),以得到所需化合物,其为无色油状物(0.065g;26.2%)。MS(ESI):m/z=292.1[M+H]$^+$。

[2053] 步骤3:8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸向8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸乙酯(65mg,0.185mmol)在1,4-二噁烷(1mL)和水(1mL)中的溶液添加氢氧化锂一水合物(9.71mg,0.231mmol),并且将溶液在室温下搅拌5小时。将二噁烷通过蒸发来进行去除。向残余物添加1M HCl(231.46uL,0.231mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。对悬浮液进行过滤。将滤饼用水洗涤,以得到所需化合物,其为无色固体(0.042g;64.6%)。MS(ESI):m/z=264.2[M+H]$^+$。

[2054] BB43

[2055] 2-[[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸

[2056] 步骤1:8-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯

[2057] 将氢化钠(60%在油中)(102.18mg,2.55mmol)悬浮在5ml的DMF中,并且然后冷却至0℃。逐滴添加2-羟基螺[3.3]庚烷-6-甲酸(190.0mg,1.22mmol,CAS RN 889944-59-6)在5ml的DMF中的溶液。搅拌所得混合物,直至气体逸出停止。在相同温度下,在5ml的DMF中添加[1-(二氟甲基)环丙基]甲基4-甲基苯磺酸酯(448.18mg,1.46mmol,CAS RN 2145815-19-4)。将所得混合物温热至室温并且搅拌过夜。将溶液倒入水中并且用50ml的MTBE萃取两次。将有机相合并,用水洗涤,经Na2SO4干燥,并且将溶剂在真空下去除。将粗产物通过制备型HPLC在SunFire C18柱上使用乙腈:水(中性)的梯度来纯化至所需产物,其为无色固体。

(16mg,5.05%),其为白色粉末。MS(ESI):m/z=259[M-H]⁻。

[2058] BB44

[2059] 3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[2060] 步骤1:3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2061] 将(4-氯-2-氟苯基)硼酸(140mg,801μmol,CAS RN 160591-91-3)、3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,801μmol,CAS RN 1203681-52-0)、碳酸钾(553mg,4mmol)、水(400μl)和四(三苯基膦)钯(0)(46.3mg,40μmol)在THF(4ml)中的悬浮液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在12g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:tBME/MeOH(9/1)(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为无色固体(0.318g,98.7%)。MS(ESI):m/z=306.0[M-C4H8+H]⁺。

[2062] 步骤2:3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯在N2下,向3-[4-(4-氯-2-氟-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(310mg,857μmol)在DMSO(1mL)和DMF(2.5mL)中的溶液添加甲硫醇钠(63mg,900μmol),并且将混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒在水(25ml)上并且用TBME(2*25ml)萃取。将有机层用盐水(25ml)洗涤一次,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。利用硅胶色谱法在12g层析柱(正庚烷/乙酸乙酯)上纯化该粗品。将中间产物(251mg,产率75.1%)溶解在DCM(15mL)中,并且添加间氯过氧苯甲酸(464mg,1.88mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将粗溶液用Isolute HM-N吸收,干燥并且通过硅胶色谱法在12g柱上纯化,以得到所需化合物,其为无色固体(0.142g,36.5%)。MS(ESI):m/z=366.0[M-C4H8+H]⁺。

[2063] 步骤3:3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[2064] 将3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,332μmol)和4-甲基苯磺酸水合物(64.4mg,338μmol)在EtOAc(3ml)中的溶液在75℃下振摇过夜。将冷的灰白色悬浮液过滤。将滤饼用乙醚洗涤,以得到所需化合物,其为无色固体(125mg;76.3%)。MS(ESI):m/z=322.1[M+H]⁺。

[2065] BB45

[2066] 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑4-甲基苯磺酸

[2067] 步骤1:5-(4-溴苯基)-1-(2,2-二甲基丙基)三唑

[2068] 将4'-溴苯乙酮(1940.43mg,9.75mmol,CAS RN 99-90-1)、1-叠氮基-4-硝基-苯(1600.0mg,9.75mmol,CAS RN 1516-60-5)、新戊胺(1104.64mg,12.67mmol,CAS RN 5813-64-9)、AcOH(175.63mg,2.92mmol)和4A MS(500.0mg)在甲苯(64mL)中的溶液在100℃下搅拌16h。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下蒸发,以得到残余物,然后将其用硅胶柱色谱法(PE/EA=3/1)纯化,以得到所需化合物,其为黄色胶状物(997mg,产率34.76%)。质子NMR:1H NMR(400MHz,CDCl3)δ=7.59(s,1H),7.56(d,J=8.3Hz,2H),7.16(d,J=8.3Hz,2H),4.12(s,2H),0.75(s,9H)。

[2069] 步骤2:3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2070] 类似于BB9,步骤1,从3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 1203681-52-0)和5-(4-溴苯基)-1-(2,2-二甲基丙基)三唑开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=371.4[M+H]⁺。

[2071] 步骤3:5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-(2,2-二甲基丙基)三唑4-甲基苯磺酸

[2072] 类似于BB7,步骤6,从3-[4-[3-(2,2-二甲基丙基)三唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=271.4[M+H]+。

[2073] BB46

[2074] 3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2075] 步骤1:3-(2-氯-4-氟-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2076] 向配备有搅拌棒的100mL烧瓶添加(IR[dF(CF3)PPY]2(DTBPY))PF6(161mg,0.143mmol)、3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.38g,14.3mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(4.4mL,14.3mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(4.4mL,14.3mmol)和无水碳酸钠(3.04g,28.6mmol)。将小瓶密封,并且置于Ar下,然后加入DME(29mL)。在Ar下,向单独的小瓶添加氯化镍(II)乙二醇二甲醚络合物(15.74mg,0.072mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(19.22mg,0.072mmol)。将该小瓶密封,用Ar吹扫,用DME(4mL)处理,并且超声处理5min,然后加入主反应小瓶中。将混合物搅拌并且用420nm灯照射64h,然后过滤并且蒸发。通过FC(SiO2;庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(2.02g;39.5%),其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z=230.1[M-tBu+H]+。

[2077] 步骤2:3-[2-氯-4-(异丙基硫代)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2078] 向3-(2-氯-4-氟-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(320mg,0.896mmol)在DMSO(5mL)中的溶液添加丙烷-2-硫醇钠(87.9mg,0.896mmol),并且将混合物加热至100℃过夜。添加另一批丙烷-2-硫醇钠(87.9mg,0.896mmol),并且在100℃下继续搅拌过夜。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc进行萃取。将有机层用水洗涤,经MgSO4干燥,过滤,用二氧化硅处理并且蒸发。利用硅胶色谱法纯化粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至70:30),以得到所需产物(0.173g,54%),其为无色胶状物。MS(ESI):m/z=286.1[M-C4H8+H]+。

[2079] 步骤3:3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯在室温下,向3-[2-氯-4-(异丙基硫代)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(173mg,0.481mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液小心地添加3-氯过氧苯甲酸(269mg,1.2mmol),并且将快速形成的悬浮液在室温下搅拌2.75h。将悬浮液过滤。将滤饼用少量DCM洗涤。将滤液用半饱和NaHCO3水溶液洗涤两次。将水层用DCM萃取两次。将有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理并且蒸发。将反应混合物倒在半饱和NH4Cl水溶液和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用半饱和NH4Cl水溶液洗涤两次,经MgSO4干燥,过滤,用isolute处理并且蒸发。通过FC(SiO2;庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(0.124g,67%),其为无色胶状物。MS(ESI):m/z=318.1[M+H]+。

[2080] 步骤3:3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2081] 向3-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(124mg,0.322mmol)在EtOAc(1.1mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸一水合物(67.31mg,0.354mmol),并且将溶液在密封管中搅拌回流1h。冷却后,将悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.131g,87%)。MS(ESI):m/z=274.2[M+H]+。

[2082] BB47

[2083] 3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2084] 步骤1:3-(4-叔丁基硫基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2085] 向3-(2-氯-4-氟-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.200g,0.560mmol,BB46,步骤1)在DMSO(2.5mL)中的溶液添加2-甲基丙烷-2-硫醇钠(62.81mg,0.560mmol),并且将混合物在100℃下加热两个晚上。添加另一批2-甲基丙烷-2-硫醇钠(62.81mg,0.560mmol),并且在100℃下继续搅拌过夜。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在40g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至70:30),以得到所需产物(0.069g,31.1%),其为无色胶状物。MS(ESI):m/z=300.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2086] 步骤2:3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2087] 在冰浴温度下,向3-[4-(叔丁基硫代)-2-氯-苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(76.67mg,0.194mmol)在DCM(0.575mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(108.62mg,0.485mmol),并且将悬浮液在室温下搅拌2.75小时。对悬浮液进行过滤。将滤饼用少量DCM洗涤。将滤液用半饱和NaHCO3水溶液洗涤两次。将水层用DCM萃取两次。将有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理并且蒸发。将反应混合物倒在半饱和NH4Cl水溶液和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用半饱和NH4Cl水溶液洗涤两次,经MgSO4干燥,过滤,用isolute处理并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在4g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为无色固体(0.039g;47.1%)。MS(ESI):m/z=332.1[M+H]$^+$。

[2088] 步骤3:3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2089] 向3-(4-叔丁基磺酰基-2-氯-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(39mg,0.091mmol)在EtOAc(0.400mL)中的溶液添加甲苯磺酸一水合物(19.14mg,0.101mmol),并且将溶液在密封管中搅拌回流1小时。冷却后,将悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.0.36g;83.8%)。MS(ESI):m/z=288.2[M+H]$^+$。

[2090] BB48

[2091] 3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2092] 步骤1:1-溴-2-氯-4-异丁基磺酰基-苯

[2093] 向4-溴-3-氯-苯磺酰氯(500mg,1.72mmol,CAS RN 874801-46-4)在THF(4.5mL)中的冰冷溶液添加水合肼(251.42uL,5.17mmol),并且将溶液在室温下搅拌2小时。将THF蒸发,并且将残余物与庚烷(5.5mL)一起研磨。倾析浆液,并且将残余物稀释在乙醇(10mL)中。向悬浮液添加无水乙酸钠(848.7mg,10.35mmol)和1-碘-2-甲基丙烷(1mL,8.62mmol)并且将混合物搅拌回流过夜。冷却后,将反应混合物蒸发。将残余物分配在水与EtOAc之间,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在24g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至65:35),以得到所需产物,其为无色固体(0.091g;16.1%)。MS(ESI):m/z=313.0[M+H]$^+$。

[2094] 步骤2:3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2095] 类似于BB9,步骤1,从1-溴-2-氯-4-异丁基磺酰基-苯开始获得产物,以得到标题

化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=332.1[M-C4H8+H]+。

[2096] 步骤3:3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2097] 向3-(2-氯-4-异丁基磺酰基-苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.039mmol)在EtOAc(0.300mL)中的溶液添加甲苯磺酸一水合物(11.03mg,0.058mmol),并且将混合物搅拌回流1.5小时。将悬浮液蒸发。按原样用于下一步骤。MS(ESI):m/z=288.2[M+H]+。

[2098] BB49

[2099] 3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2100] 步骤1:3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2101] 类似于BB9,步骤1,从1-溴-2-氯-4-异丁基磺酰基-苯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=318.1[M-C4H8+H]+。

[2102] 步骤2:3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2103] 向3-[4-(苯磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.265mmol)在EtOAc(1mL)中的悬浮液添加对甲苯磺酸一水合物(63mg,0.331mmol)并且将悬浮液搅拌回流30分钟。冷却后,将悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.110g;85.6%)。MS(ESI):m/z=274.1[M+H]+。

[2104] BB50

[2105] 3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸步骤1:3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2106] 在氩气下,将2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(304.24mg,0.961mmol,CAS RN 2377012-74-1)、3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.961mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(5.55mg,0.005mmol)和K2CO3(664.05mg,4.8mmol)在THF(3.75mL)和水(0.375mL)中的悬浮液在微波炉中在110℃下加热30分钟。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在25g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为淡棕色油状物(0.346g;76.8%)。MS(ESI):m/z=366.1[M-C4H8+H]+。

[2107] 步骤2:3-[4-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2108] 向3-[4-(2-氯-4-甲磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(384mg,0.82mmol,1eq)在EtOAc(2.5mL)中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物(195mg,1.03mmol,1.25eq),并且将悬浮液搅拌回流30分钟。冷却后,将悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.300g;69.6%)。MS(ESI):m/z=322.1[M+H]+。

[2109] BB51

[2110] 3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2111] 步骤1:3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2112] 在室温下,向(4-(叔丁基)苯基)硼酸(1.26g,7.06mmol)在2-丙醇(12.5ml)中的搅拌悬浮液添加3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1g,3.53mmol),以得到溶液。在氩气下,向混合物添加外消旋-(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(24.4mg,212μmol)、碘化镍(II)(66.2mg,212μmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(3.53mL,7.06mmol)。将混合物在微波炉中在80℃下加热30分钟。将反应混合物倒在水和EtOAc上并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。

有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统在40g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为无色油状物(0.339g;31.5%)。MS(ESI):m/z=234.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2113] 步骤2:3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2114] 将3-(4-(叔丁基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(666mg,2.3mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(476mg,2.76mmol)在EtOAc(7mL)中的悬浮液搅拌回流1小时。使悬浮液冷却至室温,在冰浴中冷却,并且然后过滤。将滤饼用冷EtOAc洗涤,以得到所需化合物,其为无色固体(0.636g;76.5%)。MS(ESI):m/z=190.2[M+H]$^+$。

[2115] BB52

[2116] 4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基-N-苯基-苯胺;4-甲基苯磺酸

[2117] 步骤1:(4-溴苯基)-甲基-苯基-胺

[2118] 向(4-溴苯基)-苯基-胺(1000mg,4.03mmol,CAS RN 54446-36-5)在THF(10mL)中的冰冷溶液添加NaH(55%,在矿物油中)(211.04mg,4.84mmol)并且将混合物在冰浴温度下搅拌45分钟。添加碘甲烷(352.81uL,5.64mmol)后,将混合物在室温下搅拌19.5小时。将反应混合物倒在半饱和NH4Cl水溶液和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在40g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至90:10),以得到所需产物,其为无色油状物(0.912g;86.3%)。MS(ESI):m/z=262.0[M+H]$^+$。

[2119] 步骤2:3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2120] 类似于BB9,步骤1,从(4-溴苯基)-甲基-苯基-胺开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z=339.2[M+H]$^+$。

[2121] 步骤3:4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基-N-苯基-苯胺;4-甲基苯磺酸

[2122] 向3-[4-(N-甲基苯胺基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(56mg,0.132mmol)在EtOAc(0.400mL)中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物(55.4mg,0.291mmol),并且将棕色溶液搅拌回流45分钟。使该混合物冷却至RT。将所得棕色两层混合物蒸发,以得到所需化合物,其为棕色泡沫(0.090g;93.3%)。MS(ESI):m/z=239.1[M+H]$^+$。

[2123] BB53

[2124] 3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2125] 步骤2:3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2126] 类似于BB9,步骤1,从1-溴-4-[(三氟甲基)磺酰基]苯(CAS RN 312-20-9)开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡棕色油状物。MS(ESI):m/z=310.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2127] 步骤3:3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2128] 将3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.270mmol)和对甲苯磺酸一水合物(61.73mg,0.324mmol)在EtOAc(0.600mL)中的溶液搅拌回流1小时。冷却后,将悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需化合物,其为淡棕色固体(0.101g;85.3%)。MS(ESI):m/z=266.1[M+H]$^+$。

[2129] BB54

[2130] 4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-(环丙基甲基)-N-苯基-苯胺

[2131] 步骤1:4-溴-N-(环丙基甲基)-N-苯基-苯胺

[2132] 向(4-溴苯基)-苯基-胺(200mg,0.81mmol,CAS RN 54446-36-5)在THF(2.5mL)中的溶液添加二丁基二氯化锡(49.0mg,0.16mmol)和环丙烷甲醛(303.8μL,4.0mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌20min。将苯基硅烷(119.2μL,0.97mmol)添加至反应混合物并且在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物加热至50℃并且继续搅拌过夜。使用MPLC系统通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至65:35)。蒸发溶剂后,获得标题化合物,其为无色液体(170mg,68%)。MS(ESI):m/z=304.1[M+H]$^+$。

[2133] 步骤2:3-[4-[N-(环丙基甲基)苯胺基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2134] 类似于BB9,步骤1,从4-溴-N-(环丙基甲基)-N-苯基-苯胺(165mg,0.55mmol)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(193.4mg,0.82mmol,1.5当量;CAS RN 1064194-10-0)开始获得标题化合物,其为无色油状物(0.12g,56%)。MS(ESI):m/z=379.3[M+H]$^+$。

[2135] 步骤3:4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-(环丙基甲基)-N-苯基-苯胺

[2136] 将3-[4-[N-(环丙基甲基)苯胺基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(116mg,0.31mmol,1.0当量)和对甲苯磺酸一水合物(128.3mg,0.67mmol,2.2当量)在EtOAc(1.2mL)中的混合物加热回流1h,并且在室温下继续搅拌6h。将溶剂通过蒸发来进行去除,并且利用硅胶色谱法(氨基相Si-NH_2)纯化该粗产物,其中使用MPLC系统进行分离,并且使用以下项的等度混合物进行洗脱:MeOH:ACN(1:4)。蒸发溶剂后,获得标题化合物,其为淡黄色油状物(44mg,51%)。MS(ESI):m/z=279.3[M+H]$^+$。

[2137] BB55

[2138] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-叔丁基-吡啶

[2139] 步骤1:3-(6-叔丁基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2140] 类似于BB9,步骤1,从5-溴-2-叔丁基-吡啶(CAS RN 39919-58-9)开始获得标题化合物,其为淡棕色油状物(0.12g,56%)。MS(ESI):m/z=291.3[M+H]$^+$。

[2141] 步骤2:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-叔丁基-吡啶

[2142] 将3-(6-叔丁基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(395mg,1.36mmol)和对甲苯磺酸一水合物(517.47mg,2.72mmol)在EtOAc(4.4mL)中的溶液搅拌回流1小时。使黄色两层溶液冷却至室温,并且然后蒸发。将残余物溶解在少量MeCN/MeOH 4/1中。将溶液施加至12g Si-NH2柱,并且将产物用MeCN/MeOH 1/1的混合物洗脱。将含有亚苄基丙酮产物的级分蒸发,以得到所需化合物,其为淡黄色油状物(0.264g;96.9%)。MS(ESI):m/z=191.2[M+H]$^+$。

[2143] BB56

[2144] N-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-3-乙基-N-甲基-吡啶-2-胺

[2145] 步骤1:N-(5-溴-2-吡啶基)-3-乙基-吡啶-2-胺

[2146] 在25mL圆底烧瓶中,将2,5-二溴吡啶(500mg,2.11mmol)和3-乙基吡啶-2-胺(258mg,2.11mmol)与甲苯(15.0mL)合并,以得到淡棕色溶液。添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(38.7mg,42.2μmol)和1,3-双(二苯基膦基)丙烷(34.8mg,84.4μmol)和叔丁醇钠(284mg,2.95mmol)。将反应混合物加热至70℃并且搅拌15h。将反应混合物倒入25mL饱和NaCl水溶液中并且用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层经MgSO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的10%至100% EtOAc)来进行纯化。将级分在真空中浓缩。将粗材料与乙醚(5mL)一起研磨。将固体通过烧结玻璃来进行过滤,以得到所需产物,其为灰白色固体(0.38g,64.7%)。MS(ESI):m/z=278.2[M+H]$^+$。

[2147] 步骤2:N-(5-溴-2-吡啶基)-3-乙基-N-甲基-吡啶-2-胺

[2148] 向N-(5-溴-2-吡啶基)-3-乙基-吡啶-2-胺(230mg,0.827mmol)在THF(2mL)中的冰冷溶液添加NaH(55%,在矿物油中)(43.3mg,0.992mmol),并且将混合物在冰浴温度下搅拌45分钟。添加碘甲烷(72.39uL,1.16mmol)后,将混合物在室温下搅拌46小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上并且使各层分离。将水层用EtOAc进行萃取。将有机层用水洗涤,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在12g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为淡黄色油状物(0.117g;46.5%)。MS(ESI):m/z=292.1[M+H]$^+$。

[2149] 步骤3:3-[6-[(3-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2150] 类似于BB9,步骤1,从N-(5-溴-2-吡啶基)-3-乙基-N-甲基-吡啶-2-胺开始获得标题化合物,其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z=369.3[M+H]$^+$。

[2151] 步骤2:N-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-3-乙基-N-甲基-吡啶-2-胺

[2152] 将3-[6-[(3-乙基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(98mg,0.266mmol)和对甲苯磺酸一水合物(202.37mg,1.06mmol)在EtOAc(1mL)中的溶液加热回流1小时。将快速形成的两层溶液蒸发,并且将残余物溶解在少量MeCN/MeOH 4/1中。将其施加在12g Si-NH2柱上并且用MeCN/MeOH 9/1洗脱,以得到所需产物,其为淡黄色油状物(0.055g,77.1%)。MS(ESI):m/z=269.3[M+H]$^+$。

[2153] BB57

[2154] 3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2155] 步骤1:1-溴-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯

[2156] 向4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯胺(3.00g,13.7mmol,CAS RN 1255649-29-6)在乙腈(66mL)中的溶液添加溴化铜(II)(3.36g,15.1mmol)。在30分钟内向深色悬浮液逐滴添加亚硝酸叔丁酯(1.99mL,15.1mmol)在乙腈(16.66mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将其用乙腈稀释,用硅胶处理并且蒸发。使用MPLC系统在120g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物两次,使用正庚烷作为等度物(isocrate)进行洗脱,以得到所需化合物,其为无色油状物(1.7g;35.5%)。

[2157] 步骤2:3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2158] 类似于BB9,步骤1,从1-溴-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯开始获得标题化合物,其为淡棕色固体。MS(ESI):m/z=304.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2159] 步骤3:3-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2160] 将3-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.14g,3.17mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(634mg,3.33mmol,Eq)在EtOAc(7.6ml)中的溶液搅拌回流1.5小时。将快速形成的悬浮液在冰箱中储存5天,然后过滤。将滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,以得到所需化合物(0.905g;59.9%),其为无色固体。MS(ESI):m/z=260.2[M+H]$^+$。

[2161] BB58

[2162] 1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2163] 步骤1:3-[4-[3-(2.2.2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲

酸叔丁酯

[2164] 在Ar下,向3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(115mg,0.37mmol,1.0当量;BB 6/步骤1;CAS RN 1203681-52-0)和3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷(57.1mg,0.37mmol,1.0当量;CAS RN 1333106-09-4)在叔丁醇(2.2mL)中的悬浮液添加X-PHOS(15.8mg,33.2pmol,0.09当量;CAS RN 564483-18-7)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物(11.4mg,11.1pmol,0.03当量;CAS RN 52522-40-4)和碳酸铯(480mg,1.47mmol,4.0当量),并且将反应混合物通过微波照射来加热至90℃,持续30min。将反应混合物过滤,将滤液用硅胶处理并且浓缩。使用MPLC系统通过硅胶色谱法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(74mg,48%)。MS(ESI):m/z=387.2$[M+H]^+$。

[2165] 步骤2:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基苯基]-3-(2.2.2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2166] 向3-[4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.67g,1.73mmol,1.0当量)在EtOAc(5mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸水合物(0.47g,2.48mmol,1.4当量),并且将反应混合物加热回流过夜。将反应混合物冷却至室温,过滤,并且将沉淀物用EtOAc洗涤,以得到标题化合物,其为灰色固体(0.28g,25%)。MS(ESI):m/z=287.2$[M+H]^+$。

[2167] BB60

[2168] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

[2169] 将3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸(70mg,0.139mmol,BB44)、1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)(27.34mg,0.167mmol)和DIEA(169.76uL,0.972mmol)的溶液在室温下搅拌2小时。将澄清溶液添加至DL-3-吡咯烷醇(13.5uL,0.167mmol,CAS RN 40499-83-0),并且在50℃下继续搅拌过夜。将溶液蒸发。将产物在制备型HPLC(YMC-Triart C18)上使用乙腈:水+0.1% HCOOH的梯度来进行纯化。将含有产物的级分蒸发,以得到所需化合物,其为白色结晶固体(0.022g;37.2%)。MS(ESI):m/z=435.1$[M+H]^+$。

[2170] BB61

[2171] [3-[4-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-基]-[3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲酮

[2172] 将3-[4-(4-氯-2-甲磺酰基-苯基)苯基]氮杂环丁烷;甲苯磺酸(70.03mg,0.139mmol,BB44)、1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)(22.8mg,0.139mmol)和DIEA(117.86uL,0.675mmol)的溶液在室温下搅拌3小时。将澄清溶液添加至吡咯烷-3-基MeOH(11.96uL,0.116mmol,CAS RN 5082-74-6),并且在50℃下继续搅拌过夜。将溶液蒸发。将产物在制备型HPLC(YMC-Triart C18)上使用乙腈:水+0.1% HCOOH的梯度来进行纯化。将含有产物的级分蒸发,以得到所需化合物,其为无色胶状物(0.018g;33.8%)。MS(ESI):m/z=449.2$[M+H]^+$。

[2173] BB62

[2174] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2175] 步骤1:3-(5-溴-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2176] 向锌粉(346.4mg,5.3mmol)在THF(8mL)中的悬浮液添加1,2-二溴乙烷(30.44uL,0.353mmol)和氯三甲基硅烷(44.93uL,0.353mmol),并且将悬浮液在60℃下搅拌15min。添加3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(613.5uL,3.53mmol,CAS RN 254454-54-1)在N,N-二甲基乙酰胺(8mL)中的溶液。将反应混合物在60℃下再搅拌15min,然后冷却至室温。添加5-溴-2-碘吡啶(1.05g,3.71mmol,CAS RN 223463-13-6)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)DCM络合物(144.23mg,0.177mmol,CAS RN 95464-05-4)和碘化亚铜(34.32mg,0.177mmol),并且在80℃下继续搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释,并且将混合物过滤。使各滤液层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤两次,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在25g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需化合物,其为淡棕色油状物(0.713g;61.2%)。MS(ESI):m/z=257.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2177] 步骤2:3-[5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2178] 在氩气下,向3-(5-溴-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.303mmol)在THF(1.5mL)和水(0.150mL)中的溶液添加2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(115.24mg,0.364mmol,CAS RN 2377012-74-1)、碳酸钾(209.62mg,1.52mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(17.53mg,0.015mmol),并且将混合物在密封管中在80℃下加热2.5小时。冷却后,将反应混合物倒在水和EtOAc上并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层合并,经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在4g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至0:100)的梯度纯化,以得到所需化合物,其为淡棕色胶状物(0.127g;94.0%)。MS(ESI):m/z=367.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2179] 步骤3:2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2-氯-4-甲基磺酰基-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2180] 将3-[5-(2-氯-4-甲磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(127mg,0.285mmol)和对甲苯磺酸一水合物(119.38mg,0.628mmol)在EtOAc(1mL)中的溶液在77℃下搅拌1小时。将混合物冷却,以得到浆液。添加一些MeOH会产生溶液,将其缓慢蒸发,以得到悬浮液,将该悬浮液过滤。将滤饼用少量EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为灰白色固体(0.160g,84.0%)。MS(ESI):m/z=323.0[M+H]$^+$。

[2181] BB 63

[2182] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2183] 步骤1:3-[5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2184] 类似于BB 62,步骤2,从3-(5-溴-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(227.5mg,0.69mmol,BB62,步骤1)和2-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(230mg,0.69mmol,CAS RN 13136117-75-2)开始获得标题化合物,其为无色泡沫(221mg,76%)。MS(ESI):m/z=367.0[M+2H-tBu]$^+$。

[2185] 步骤2:2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2186] 向3-[5-(4-氯-2-甲磺酰基-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.142mmol)在EtOAc(0.4mL)中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物(59.37mg,0.312mmol),并且将混合物搅拌回流1小时。将浆液蒸发,以得到所需产物,其为淡棕色泡沫(0.094g,

99.3%)。MS(ESI):m/z=323.1[M+H]$^+$。

[2187] BB65

[2188] 2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-氯-3-甲基磺酰基-吡啶;4-甲基苯磺酸

[2189] 步骤1:2-溴-5-氯-3-甲基磺酰基-吡啶

[2190] 混合物A:在低于-5℃下,向三颈烧瓶中的冰冷的水(2.61mL,144.61mmol)逐滴添加亚硫酰氯(439.8μL,6.03mmol),并且使溶液升温过夜,然后添加氯化亚铜(I)(4.8mg,0.048mmol)。混合物B:向冰冷的2-溴-5-氯-吡啶-3-胺(500mg,2.41mmol)分批添加12M HCl(2.41mL,28.92mmol),并且使悬浮液在室温下搅拌15min,然后再次冷却至-8℃。在-8℃与-10℃之间,在20min内逐滴添加亚硝酸钠(199.6mg,2.89mmol)在水(0.8mL)中的溶液。将反应混合物在大约10℃下再搅拌30min。在-8℃与-10℃之间,在10min内将混合物B分批转移至混合物A。使反应混合物在0℃下搅拌1.5h。将TBME添加至悬浮液并且使各层分离。将水层用TBME洗涤两次。将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且蒸发。将粗产物溶解在THF(2.5mL)中并且添加至碳酸氢钠(136.7mg,1.63mmol,0.68当量)和亚硫酸钠(188.3mg,1.49mmol,0.62当量)在水(4mL)中的搅拌溶液,并且将反应混合物在75℃下剧烈搅拌2h。冷却至室温后,添加碘甲烷(752.6mg,331.5μL,5.3mmol,2.2当量)并且在50℃下继续搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用EtOAc和水稀释并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层用水洗涤一次,经$MgSO_4$干燥,过滤,用硅胶处理并蒸发。使用MPLC系统通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到标题化合物,其为淡黄色固体(105mg,13%)。MS(ESI):m/z=271.9[M+H]$^+$。

[2191] 步骤2:3-[4-(5-氯-3-甲基磺酰基-2-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2192] 在Ar下,将2-溴-5-氯-3-甲基磺酰基-吡啶(105mg,0.31mmol)、3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(116.2mg,0.31mmol,CAS RN 1613259-77-0)、碳酸钾(214.6mg,1.55mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(17.9mg,0.016mmol)在THF(1.5mL)和水(0.15mL)中的混合物在80℃下剧烈搅拌6h。将反应混合物倒在水和EtOAc上并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤,合并并且经$MgSO_4$干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC系统通过硅胶色谱法纯化该粗制化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为淡棕色胶状物(109mg,83%)。MS(ESI):m/z=367.1[M+2H-tBu]$^+$。

[2193] 步骤3:2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-氯-3-甲基磺酰基-吡啶;4-甲基苯磺酸

[2194] 向3-[4-(5-氯-3-甲基磺酰基-2-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(38mg,0.090mmol)在EtOAc(0.350mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸水合物(18.8mg,0.099mmol),并且将混合物搅拌回流2小时。使反应冷却至室温,然后蒸发,以得到所需化合物,其为黄色胶状物(0.052g;99.3%),MS(ESI):m/z=323.1[M+H]$^+$。

[2195] BB66

[2196] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-氟-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2197] 步骤1:3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2198] 在氩气下,将(4-氯-2-氟苯基)硼酸(55.67mg,0.319mmol,CAS RN 160591-91-3)、3-(5-溴-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.319mmol,CAS RN 1922143-52-9)、碳酸钾(220.64mg,1.6mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(18.45mg,0.016mmol)在THF(1.5mL)

和水(0.150mL)中的混合物在80℃下剧烈搅拌3小时。添加另一批(4-氯-2-氟苯基)硼酸(13.92mg,0.080mmol),并且在80℃下再继续搅拌1.5小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在4g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为灰白色固体(0.095g,71.3%)。MS(ESI):m/z=307.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2199] 步骤2:2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(4-氯-2-氟-苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2200] 将3-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.355mmol)和对甲苯磺酸一水合物(148.56mg,0.781mmol)在EtOAc(1mL)中的悬浮液搅拌回流1小时。对悬浮液进行过滤。将滤饼用EtOAc洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.216g,99.2%)。MS(ESI):m/z=263.1[M+H]$^+$。

[2201] BB67

[2202] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2203] 步骤1:3-[5-(2,4-二氯苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯类似于BB65/步骤2,从3-(5-溴-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,2.55mmol,CAS RN 1922143-52-9)和(2,4-二氯苯基)硼酸(633.7mg,3.32mmol,CAS RN 68716-47-2)开始获得标题化合物,其为淡灰色固体(700mg,69%)。MS(ESI):m/z=379.0[M+H]$^+$。

[2204] 步骤2:2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶;4-甲基苯磺酸

[2205] 类似于BB65/步骤3,从3-[5-(2,4-二氯苯基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.45mmol)开始获得标题化合物,其为白色固体(870mg,93%)。MS(ESI):m/z=279.4[M+H]+。

[2206] BB69

[2207] 2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-(三氟甲基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2208] 步骤1:3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2209] 类似于BB65/步骤2,从2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(60mg,0.33mmol,CAS RN 799557-87-2)和3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(124mg,0.35mmol,CAS RN 1613259-77-0)开始获得标题化合物,其为无色固体(101mg,78%)。MS(ESI):m/z=324.1[M+2H-tBu]$^+$。

[2210] 步骤2:2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-5-(三氟甲基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2211] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(101mg,0.27mmol)开始获得标题化合物,其为无色固体(107mg,86%)。MS(ESI):m/z=280.1[M+H]$^+$。

[2212] BB70

[2213] 5-氨基甲酰基-4,5-二氢异噁唑-3-甲酸

[2214] 步骤1:5-氨基甲酰基-4,5-二氢异噁唑-3-甲酸甲酯

[2215] 向2-硝基乙酸甲酯(753.88mg,6.33mmol,CAS RN 2483-57-0)和丙烯酰胺(300mg,4.22mmol)在水(13mL)中的溶液添加4.24M NaOH 4.2M在水中的溶液(99.54uL,0.422mmol),并且将所得淡黄色溶液在密封小瓶中在60℃下搅拌2.25小时。使溶液冷却至室温过夜。由于没有发生沉淀,因此将溶液蒸发。将残余物悬浮在EtOAc中并且过滤,以得到

所需产物,其为淡黄色固体(0.216g,23.8%)。MS(ESI):m/z=173.0[M+H]$^+$。

[2216] 步骤2:5-氨基甲酰基-4,5-二氢异噁唑-3-甲酸

[2217] 向5-氨基甲酰基-2-异噁唑啉-3-甲酸甲酯(100mg,0.465mmol)在水(0.700mL)和1,4-二噁烷(0.300mL)中的浑浊溶液添加氢氧化锂一水合物(21.45mg,0.511mmol),并且将快速形成的溶液在室温下搅拌2小时。向溶液添加2M HCl 2M在H2O中的溶液(255.61uL,0.511mmol),并且将混合物在室温下搅拌。将二噁烷蒸发掉,并且最终也蒸发掉一些水,直至开始形成沉淀物。对悬浮液进行过滤。将滤饼用少量水洗涤,以得到所需产物,其为无色固体(0.046g,62.6%)。MS(ESI):m/z=159.0[M+H]$^+$。

[2218] BB71

[2219] 2-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷;4-甲基苯磺酸

[2220] 步骤1:3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2221] 在氩气下,向3-(6-氯-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(569mg,2.12mmol,CAS RN 870689-19-3)和2-氮杂螺[3.4]辛烷(235.4mg,2.12mmol,CAS RN 665-41-8)在叔丁醇(12.53mL)中的悬浮液添加x-phos(90.84mg,0.191mmol,CAS RN 564483-18-7)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物(65.75mg,0.064mmol,CAS RN 52522-40-4)和碳酸铯(2.76g,8.47mmol),并且将混合物在微波炉中在110℃下加热0.5小时并且在100℃下加热0.5小时。将反应在微波中在90℃下加热1小时。将混合物过滤,然后将滤液用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在40g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(75:25至25:75),以得到所需化合物,其为黄色固体(0.150g;19.7%)。MS(ESI):m/z=344.2[M+H]$^+$。

[2222] 步骤2:2-[5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-吡啶基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷;4-甲基苯磺酸

[2223] 类似于BB65/步骤3,从3-[6-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.437mmol)开始获得标题化合物,其为淡黄色固体(0.262g;97.1%),MS(ESI):m/z=244.2[M+H]$^+$。

[2224] BB72

[2225] N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-N-甲基-氮杂环丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸

[2226] 步骤1:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2227] 将2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(924.48mg,4.81mmol)和3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.924g,4.96mmol,CAS RN 454703-20-9)在DCM(10mL)和乙酸(595.96uL,10.41mmol)中的溶液在室温下搅拌10分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.21g,5.73mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倒入NaHCO3饱和水溶液(30mL)中并且搅拌1.5小时。将混合物用以下项萃取:DCM(2x30 mL)、水(30mL)和NaCl饱和水溶液(30mL)。将有机层经Na2SO4干燥,并且在真空中浓缩,以获得无色油状物。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,0%至100% TBME(215nm))来进行纯化,以得到所需化合物,其为无色油状物(1.07g;58.4%)。MS(ESI):m/z=363.2[M+H]$^+$。

[2228] 步骤2:N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-N-甲基-氮杂环丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸

[2229] 类似于BB65/步骤3,从3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基-甲基-氨基]氮杂环丁

烷-1-甲酸叔丁酯(1g,2.7mmol)开始获得标题化合物,其为无色固体(1.64g,99.6%),MS(ESI):m/z=263.1[M+H]$^+$。

[2230] BB73

[2231] 6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2232] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2233] 将2,2,6,6-四甲基哌啶(95.9mL,568mmol)在THF(750mL)中的混合物在N2气氛下冷却至-30℃。逐滴添加n-BuLi(227mL,568mmol),并且将反应混合物在相同温度下搅拌30min。接下来,将反应冷却至-60℃,并且逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(136g,506mmol)在THF(750mL)中的溶液。搅拌30min后,在-60℃下逐滴添加6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(100g,473mmol)在THF(300mL)中的溶液。使反应混合物缓慢升温至25℃并且在25℃下搅拌12h。向混合物缓慢添加H2O(80mL),并且然后与同样大小的另一批次一起通过硅胶柱(PE/EA=1:0至3:1梯度)来进行纯化,以得到标题化合物,其为白色固体(220g,每个批次的产率为大约69%)。1H NMR(400MHz,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),1.26-1.20ppm(m,13H)。

[2234] 步骤2:6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2235] 向5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(10.11g,44.74mmol)和6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(15.0g,44.74mmol)、碳酸钾(12.37g,89.49mmol)在1,4-二噁烷(150mL)和水(30mL)中的溶液添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)DCM络合物(3.65g,4.47mmol)。将混合物用N2脱气3次,并且在N2气氛下在80℃下搅拌12小时。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0%至40% EtOAc/石油醚梯度,流速为65mL/min)来进行纯化,以得到粗产物。在25℃下,将粗产物与石油醚一起研磨30min,以得到所需产物,其为无色固体(10.0g,63.0%)。MS(ESI):m/z=355.0[M+H]$^+$。

[2236] 步骤3:6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2237] 向6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(26.3g,74.22mmol)在EtOAc(260mL)中的溶液添加湿Pd/C(8.7g,0.1eq),并且将混合物在H2气氛(气球)下在25℃下搅拌1.5h。然后将混合物过滤,并且将滤液浓缩,以得到所需产物,其为无色固体(26.0g,98.3%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.50(s,1H),7.60(d,J=1.4Hz,2H),3.92(s,2H),3.83(s,2H),2.76(d,J=7.5Hz,2H),2.43(spt,J=7.8Hz,1H),2.34-2.25(m,2H),1.94-1.85(m,2H),1.47-1.39(m,10H)。

[2238] 步骤4:6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2239] 在20℃下,向6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2650.0mg,7.44mmol)在EtOAc(15mL)中的溶液添加对甲苯磺酸(2817.01mg,16.36mmol),将反应混合物在80℃下搅拌12h。将反应在减压下浓缩,以得到残余物。向残余物添加去离子水,并且将其冻干,以得到所需产物,其为白色固体(2941.0mg,65.3%)。MS(ESI):m/z=257.2[M+H]$^+$。

[2240] BB74

[2241] 3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2242] 步骤1:3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2243] 将3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.070g,0.185mmol,CAS RN 1613259-77-0)、1-溴-2-甲磺酰基-4-(三氟甲基)苯(56.1mg,0.185mmol,CAS RN 1215205-98-3)和碳酸钾(127.91mg,0.925mmol)在THF(0.600mL)和水(0.060mL)中的悬浮液用氩气吹扫。向混合物添加钯四(palladiumtetrakis)(10.69mg,0.009mmol),并且将混合物在密封管中在80℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc和水稀释,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。有机层经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在4g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为无色泡沫(0.054g;64.0%)。MS(ESI):m/z=400.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2244] 步骤2:3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2245] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.054g,0.11mmol)开始获得标题化合物,其为无色固体(0.063g,86.6%),MS(ESI):m/z=356.1[M+H]$^+$。

[2246] BB75

[2247] 1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2248] 步骤1:1-(4-溴苯基)-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑

[2249] 在配备空气流的干燥烧瓶中,将乙酸铜(II)(406.99mg,2.24mmol)添加至3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑(219.3mg,1.66mmol,CAS RN 936033-61-3)和4-溴苯基硼酸(500.06mg,2.49mmol)在DCM(16.5mL)中的混合物,并且将反应在室温下搅拌2天。将反应过滤并且用DCM洗涤,然后将滤液分离并且用硅胶处理。使用MPLC(ISCO)系统在120g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该化合物,使用DCM洗脱,以得到所需化合物,其为无色油状物(0.099g,18.7%)。MS(ESI):m/z=287.0[M+H]$^+$。

[2250] 步骤2:3-[4-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2251] 类似于BB 9/步骤1,从1-(4-溴苯基)-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑开始获得标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=308.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2252] 步骤3:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2253] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.036g,0.099mmol)开始获得标题化合物,其为淡棕色固体(0.064g,88.5%),MS(ESI):m/z=246.2[M+H]$^+$。

[2254] BB76

[2255] 1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2256] 步骤1:1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑

[2257] 类似于BB 75/步骤1,从5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(CAS RN 10010-93-2)开始获得标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=305.0[M+H]$^+$。

[2258] 步骤2:3-[4-[3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2259] 类似于BB 9/步骤1,从1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑开始获得标题化合物,其为橙色油状物。MS(ESI):m/z=326.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2260] 步骤3:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2261] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-[3-(三氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为无色固体,MS(ESI):m/z=282.2[M+H]$^+$。

[2262] BB77

[2263] 1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3,5-二异丙基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2264] 步骤1:1-(4-溴苯基)-3,5-二异丙基-吡唑

[2265] 类似于BB 75/步骤1,从3,5-二异丙基-1H-吡唑(CAS RN 17536-00-4)开始获得标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=309.1[M+H]$^+$。

[2266] 步骤2:3-[4-(3,5-二异丙基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2267] 类似于BB 9/步骤1,从1-(4-溴苯基)-3,5-二异丙基-吡唑开始获得标题化合物,其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z=384.3[M+H]$^+$。

[2268] 步骤3:1-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-3,5-二异丙基-吡唑;4-甲基苯磺酸

[2269] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-(3,5-二异丙基吡唑-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为淡黄色泡沫。MS(ESI):m/z=284.3[M+H]$^+$。

[2270] BB78

[2271] 3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2272] 步骤1:3-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2273] 类似于BB 9/步骤1,从3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN 2375261-02-0)和1-溴-4-氯-2-氟-苯开始获得标题化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=296.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2274] 步骤2:3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2275] 向3-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.767mmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液添加NaSMe(80.68mg,1.15mmol),并且将混合物在100℃下搅拌1小时。使该混合物冷却至RT。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤两次,经MgSO4干燥,过滤,并且蒸发。将粗制中间体溶解在MeOH(1.8mL)、水(1.8mL)中,并且添加过氧单磺酸钾(oxone)(990.7mg,1.61mmol)和NaHCO3(154.73mg,1.84mmol)。2.75小时后,添加另一批过氧单磺酸钾(235.88mg,0.384mmol)和NaHCO3(32.23mg,0.384mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO3水溶液和EtOAc稀释,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层用水

洗涤一次,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发,以得到所需粗产物。使用MPLC(ISCO)系统在12g层析柱上通过硅胶色谱法纯化该粗产物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至0:100),以得到所需产物P2,其为无色胶状物(0.135g,42.7%)。MS(ESI):m/z=356.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2276] 步骤3:3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2277] 类似于BB65/步骤3,从3-[3-(4-氯-2-甲基磺酰基-苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为无色泡沫。MS(ESI):m/z=312.0[M+H]$^+$。

[2278] BB79

[2279] 3-[3-[2-甲基磺酰基-4-(三氟甲基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2280] 类似于BB 78/步骤1至3,从1-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯(CAS RN 40161-54-4)开始获得标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=346.1[M+H]$^+$。

[2281] BB80

[2282] 4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]苯胺;4-甲基苯磺酸

[2283] 步骤1:3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2284] 向[1-(三氟甲基)环丙基]甲胺;盐酸盐(365.56mg,2.08mmol,CAS RN1783418-59-6)、3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.6mmol,CAS RN 1203681-52-0)和叔丁醇钠(615.65mg,6.41mmol)在t-Amyl-OH(2.0mL)中的溶液添加tBuXPhos-Pd-G3(120.01mg,0.16mmol,CAS RN 1447963-75-8),然后将混合物在N2气氛下在110℃下搅拌12h。在反应混合物中添加水(50mL),并且将水相用EtOAc(40mL)萃取两次。将有机层合并并且用盐水洗涤,并且经Na2SO4干燥。将有机层过滤,并且在减压下浓缩,蒸发至干。将混合物通过制备型HPLC(Phenomenexluna C18 150*40mm*15um,水(0.225%FA)-ACN)来进行纯化并且冻干,以得到所需产物,其为淡黄色油状物。(300.0mg,0.81mmol,产率50.57%)。MS(ESI):m/z=315.3[M-C4H8+H]$^+$。

[2285] 步骤1:4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]苯胺;4-甲基苯磺酸

[2286] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为淡灰色固体。MS(ESI):m/z=271.4[M+H]+。

[2287] BB81

[2288] 7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2289] 步骤1:7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2290] 向7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(670mg,2.78mmol,CAS RN 1363383-18-9)和叔丁醇钾(373.84mg,3.33mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加1,2-二氟-4-(三氟甲基)苯(530.81mg,2.92mmol,CAS RN 32137-19-2)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入AcOET中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0%至80% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物,其为无色固体(743mg,63.0%)其为白色固体MS:348.3[M-C4H8+H]$^+$。

[2291] 步骤1:7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2292] 类似于BB65/步骤3,从7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=304.1[M+H]+。

[2293] BB82

[2294] 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-2-氯-4-甲基磺酰基-吡啶;4-甲基苯磺酸

[2295] 步骤1:2-氯-5-碘-4-甲基磺酰基-吡啶

[2296] 在氩气下,向2-氯-4-氟-5-碘-吡啶(100mg,0.388mmol,CAS RN 1370534-60-3)在DMSO(0.500mL)中的悬浮液添加甲烷亚磺酸钠(39.66mg,0.388mmol)并且将悬浮液在75℃下搅拌过夜。进一步添加甲烷亚磺酸钠(19.83mg,0.194mmol)并且将反应搅拌1小时。将反应倒在水(10mL)上,并且使用EtOAc(10mL)来进行萃取。将水层用EtOAc(2x10mL)再萃取2次,并且将合并的有机层经Na2SO4干燥,然后过滤并且蒸发,以得到所需产物(0.109g,83.9%),其为蜡状橙色固体。MS(ESI):m/z=317.9[M+H]+。

[2297] 步骤2:3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2298] 在氩气下,将2-氯-5-碘-4-甲基磺酰基-吡啶(107.17mg,0.321mmol)、3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.321mmol,CAS RN 1613259-77-0)、碳酸钾(221.58mg,1.6mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(18.53mg,0.016mmol)在THF(1.51mL)和水(0.151mL)中的混合物在80℃下剧烈搅拌16小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将水层用EtOAc萃取两次。将有机层合并并且经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。使用MPLC(ISCO)系统在4g层析柱上通过硅胶层析法纯化该化合物,洗脱梯度为正庚烷:EtOAc(100:0至50:50),以得到所需产物,其为黄色胶状物(0.038g,27.2%)。MS(ESI):m/z=367.1[M-C4H8+H]+。

[2299] 步骤3:5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-2-氯-4-甲基磺酰基-吡啶;4-甲基苯磺酸

[2300] 类似于BB65/步骤3,从3-[4-(6-氯-4-甲基磺酰基-3-吡啶基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为黄色胶状物。MS(ESI):m/z=323.1[M+H]+。

[2301] BB83

[2302] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡啶-2-胺;4-甲基苯磺酸

[2303] 步骤1:3-(6-溴-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2304] 将3-(对甲苯磺酰基亚肼基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(68.0g,200mmol,CAS RN 1510865-66-3)、2-溴吡啶-5-硼酸(53.8g,266mmol)和碳酸钾(41.5g,301mmol)在无水1,4-二噁烷(2800mL)中的搅拌混合物回流24h(氩气)。然后滤除所获得的沉淀物,并且将滤液蒸发至干燥。将获得的残余物分配在TBME(2000mL)与水(500mL)之间。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na2SO4干燥,并且在真空中蒸发。将粗产物通过快速色谱法纯化,以获得标题化合物(13.8g,产率21%),其为浅黄色油状物。MS(ESI):m/z=313.0[M+H]+。

[2305] 步骤2:3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2306] 将3-(6-溴-3-吡啶基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.0g,22.4mmol)、[1-(三氟甲基)环丙基]甲胺;盐酸盐(5.89g,33.5mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(1.02g,1.12mmol)、XantPhos(1.03g,1.79mmol)和叔丁醇钠(6.44g,67.1mmol)的混合物密封并且在脱气甲苯(100mL)中在100℃搅拌24h(氩气气氛)。然后将RM冷却至室温,并且通过SiO2垫过滤,用甲

苯(300mL)洗涤并且在真空中浓缩。通过FC(SiO2;己烷/MTBE)纯化,得到标题化合物(5.5g,产率63%),其为橙色晶体。MS(ESI):m/z=372.2[M+H]+。

[2307] 步骤3:5-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡啶-2-胺;4-甲基苯磺酸

[2308] 类似于BB65/步骤3,从3-[6-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得标题化合物,其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=272.2[M+H]+。

[2309] BB84

[2310] 4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-甲酸

[2311] 步骤1:4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-甲酸甲酯

[2312] 向4-(叔丁氧基羰基氨基)立方烷-1-甲酸甲酯(42.3mg,0.153mmol,CAS RN 883554-71-0)在DCM(0.423mL)中的溶液添加TFA(423uL,5.49mmol),并且使反应搅拌1h。然后,将TFA和DCM在减压下蒸发(将TFA用3x1 mL DCM共沸去除)。将残余物吸收于超干DMF(1.53mL)中。然后,添加DIEA(59.14mg,79.92uL,0.458mmol,3.000eq)以及2-氟-5-(三氟甲基)吡嗪(27.78uL,0.229mmol)。将反应容器用氮气冲洗,然后密封并且使其搅拌过夜。将反应混合物用DCM和水稀释。分离各相,并且水层用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤,并且在减压下蒸发,以得到所需产物,其为黄色胶状物(52mg,100%)。MS(ESI):m/z=324.1[M+H]+。

[2313] 步骤2:4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-甲酸

[2314] 向4-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]立方烷-1-甲酸甲酯(52mg,0.153mmol)在THF(1.31mL)中的溶液添加水(0.218mL)和LiOH一水合物(19.24mg,0.458mmol)。将混合物超声处理并且使其搅拌1h。添加EtOAc和2M HCl。使各相分离,并且将有机层用盐水洗涤,经Na2So4干燥,过滤,并且在减压下蒸发,以得到所需产物,其为黄色固体(36.5mg,73.3%)。MS(ESI):m/z=308.1[M-H]-。

[2315] BB85

[2316] 4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶

[2317] 步骤1:4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2318] 向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.45mmol,CAS RN 109384-19-2)在无水THF(3mL)中的溶液添加叔丁醇钾在THF中的1M溶液(1.04ml,1.04mmol),并且将浑浊的反应混合物在室温下搅拌15min,然后添加1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯(222mg,994μmol,CAS RN 1240257-47-9)。然后将反应混合物在RT搅拌3小时。将反应混合物倒在水和EtOAc上,并且使各层分离。将有机层用水洗涤两次,并且经MgSO4干燥,过滤并且蒸发,以得到所需产物(2.7g,73.6%),其为无色油状物。将该产物原样用于下一步骤中。

[2319] 步骤2:4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶

[2320] 向4-[[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(750mg,1.91mmol)在DCM(11.76mL)和MeOH(2.35mL)中的溶液添加4M HCl(4M在二噁烷中的溶液)(752.94uL,3.01mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发,以得到所需产物,其为无色固体(0.5g,80.4%)。将该产物原样用于下一步骤中。

[2321] BB86

[2322] 1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑

[2323] 步骤1:1-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]四唑

[2324] 向(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基胺(6.0g,34.0mmol,CAS RN 224715-38-7)和三乙氧基甲烷(33.9mL,204.24mmol)在乙酸(250mL)中的溶液添加叠氮化钠(13.3g,204.24mmol,CAS RN 26628-22-8)。将所得淡棕色混合物加热至100℃并且搅拌4h。将其冷却至室温。将挥发物在真空中去除,直至体积为大约100mL。将残余物转移至锥形烧瓶。在搅拌下,添加乙酸乙酯(250ml),并且然后添加300ml的NaHCO3(饱和水溶液)。将混合物转移至分液漏斗,并且将混合物用以下项萃取:EtOAc(总共:3*250mL)、碳酸氢钠(饱和水溶液2*200ml)和盐水(1*200ml)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩至干。将粗品通过快速色谱法来进行纯化,以获得标题化合物(4.34g,产率55.1%),其为淡黄色油状物。MS GC(EI+):m/z=229.1[M+]$^+$。

[2325] 步骤2:1-[(3S)-吡咯烷-3-基]四唑

[2326] 在室温下在氩气下,向1-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]四唑(4.34g,18.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液添加Pd/C 10%(1200mg,1.128mmol)。将混合物抽真空,并且用氢气回填。将其进行三次。将悬浮液在氢气气球气氛下搅拌20h。将混合物用氩气脱气并且过滤。将滤饼用MeOH(3*15ml)洗涤并且将溶液浓缩,以得到标题化合物(2.45g,93.8%),其为无色油状物MS(ESI):m/z=140.1[M+H]$^+$。

[2327] BB87

[2328] 1-[(3R)-吡咯烷-3-基]四唑

[2329] 步骤1:1-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]四唑

[2330] 类似于BB86步骤1,从(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基胺(6.0g,34.04mmol,CAS114715-39-8)开始获得标题化合物,以得到标题化合物(3810mg,48.33%),其为橙色油状物MS(ESI):m/z=230.2[M+H]+。

[2331] 步骤2:1-[(RS)-吡咯烷-3-基]四唑

[2332] 类似于BB86步骤2,从1-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]四唑(3.63g,15.83mmol)开始获得标题化合物,以得到标题化合物(2.0g,86.2%),其为淡黄色油状物MS(ESI):m/z=140.1[M+H]$^+$。

[2333] BB88

[2334] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2335] 步骤1:2-溴-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪

[2336] 在室温下,向2,4-二氯苯酚(652mg,4mmol,CAS120-83-2)在DMF(15mL)中的溶液添加2,5-二溴吡嗪(970.55mg,4.08mmol,CAS 23229-26-7)和K_2CO_3(1.11g,8mmol,CAS584-08-7)。将黄色混合物在110℃下搅拌1.5h。使混合物冷却至室温并且过滤。将滤液溶液在高真空下干燥。将粗品通过快速色谱法用庚烷和EtOAc来进行纯化,以获得标题化合物(1220mg,95.3%),其为白色固体MS(ESI):m/z=319.0[M+H]$^+$。

[2337] 步骤2:3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2338] 类似于BB9,步骤1,从2-溴-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪(800mg,2.5mmol)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(885.49mg,3.75mmol)开始获得产物,以得到标题化合物(450mg,37.24%),其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=340.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2339] 步骤3:2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2340] 类似于BB24,步骤5,从以下项开始获得产物:3-[5-(2,4-二氯苯氧基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS(ESI):m/z=296.1[M+H]+。

[2341] BB89

[2342] 6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2343] 步骤1:6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2344] 在氩气气氛下,将6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.33mmol;CAS RN 1440960-67-7)和对甲苯磺酰肼(280mg,1.5mmol;CAS RN 1576-35-8)在1,4-二噁烷(8.88mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。然后使反应混合物冷却至室温。向混合物添加2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(362.72mg,1.6mmol;CAS1196152-38-1)、叔丁醇锂(373.1mg,4.66mmol;CAS1196152-38-1)和双(三苯基膦)氯化钯(ii)(93.47mg,0.133mmol;CAS13965-03-2)。在氩气下,将混合物在100℃下搅拌过夜。将冷的反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。收集有机相,将其经Na2SO4干燥,并且浓缩。将粗品通过快速色谱法用庚烷和EtOAc来进行纯化,以获得标题化合物(79.5mg,15.6%),其为黄色固体MS(ESI):m/z=300.1[M-C4H8+H]+。

[2345] 步骤2:6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2346] 向6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(55mg,0.155mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液添加钯Pd/C 10%(16.47mg,0.016mmol),并且在H2下,将混合物在室温下搅拌过夜。从氢气重新变为氩气后,将Pd/C 10%通过过滤来进行去除,用MeOH洗涤并且将溶液浓缩,以得到标题化合物(46mg,83.7%),其为黄色油状物,MS(ESI):m/z=302.1[M-C4H8+H]+。

[2347] 步骤3:6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2348] 类似于BB24,步骤5,从6-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为淡黄色蜡状固体。MS(ESI):m/z=258.1[M+H]+。

[2349] BB90

[2350] 2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2351] 步骤1:3-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2352] 类似于BB 9/步骤1,从以下项开始获得标题化合物:3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN:1064194-10-0)和4-溴苯酚(CAS RN:106-41-2),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=194.0[M-C4H8+H]+。

[2353] 步骤2:3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2354] 向3-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.8mmol)和碳酸钾(748.4mg,5.41mmol)在DMSO(6.75mL)中的溶液添加2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(450.66mg,1.99mmol)。将混合物加热至100℃并且在该温度下搅拌一小时,然后冷却并且用EtOAc稀释。将有机层用水和盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤并且蒸发。通过快速色谱法(SiO2;庚烷/MTBE)纯化,得到标题化合物(691mg,产率94.9%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=340.1[M-C4H8+H]+。

[2355] 步骤3:2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪,4-甲基苯磺酸

[2356] 类似于BB24,步骤5,从3-[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为白色固体。MS(ESI):m/z=296.1[M+H]$^+$。

[2357] BB91

[2358] 2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-4-环丙基-嘧啶;4-甲基苯磺酸

[2359] 步骤1:3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2360] 向3-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(700.0mg,2.81mmol)(BB90步骤1)和Cs2CO3(1829.5mg,5.62mmol)在DMF(15mL)中的溶液添加2-氯-4-环丙基-嘧啶(520.89mg,3.37mmol,CAS RN 954237-31-1)并且在50℃下搅拌12h。将反应混合物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc萃取(50mL三次),将合并的有机相用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,并且浓缩,将残余物通过硅胶柱(PE:EtOAc=20:1~10:1)来进行纯化,以得到标题化合物(840.0mg,产率81.42%),其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=312.4[M-C4H8+H]$^+$。

[2361] 步骤2:2-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯氧基]-4-环丙基-嘧啶;4-甲基苯磺酸

[2362] 类似于BB24,步骤5,从3-[4-(4-环丙基嘧啶-2-基)氧基苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=268.4[M+H]$^+$。

[2363] BB92

[2364] 5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;4-甲基苯磺酸

[2365] 步骤1:6-[3-甲氧基羰基-4-(三氟甲氧基)苯亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2366] 在25mL烧瓶中溶解5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(55.9mg,0.187mmol,CAS RN 773874-13-8)和6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(57mg,0.170mmol,BB73步骤1)在1,4-二噁烷(8.5mL)和水(0.85mL)中的经脱气的溶液。在添加1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁-二氯化钯(5.54mg,0.009mmol,CAS RN 95408-45-0)之前,将反应混合物再次脱气5min,然后添加磷酸三钾(72.2mg,0.34mmol,CAS RN 7778-53-2)。将反应混合物在RT搅拌3小时。将冷的反应混合物倒入EtOAc中,用水洗涤。将水层反萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在减压下浓缩。然后将所得粗品通过快速色谱法(硅胶,4g)使用梯度庚烷/EtOAc来进行纯化,以得到标题化合物,其为淡棕色油状物。MS(ESI):m/z=372.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2367] 步骤2:6-[3-甲氧基羰基-4-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2368] 在三颈烧瓶中溶解6-[3-甲氧基羰基-4-(三氟甲氧基)苯亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(42mg,0.098mmol)在MeOH(3.3mL)和THF(1.6mL)中的溶液。将反应混合物用氩气脱气10min。然后,将氧化铂(IV)(4.46mg,0.02mmol)添加至反应混合物。将氩气气球去除并且由氢气代替。使用氢气流5min,并且然后将搅拌反应在氢气气氛下保持一小时。将反应混合物过滤,将溶剂在减压下去除,以得到所需化合物,其为无色油状物。MS(ESI):m/z=374.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2369] 步骤3:5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;4-甲基苯磺酸

[2370] 类似于BB24,步骤5,从6-[3-甲氧基羰基-4-(三氟甲氧基)苄基]-2-氮杂螺[3.3]

庚烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=330.1[M+H]$^+$。

[2371] B93

[2372] 7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2373] 步骤1:7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2374] 向2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(1g,5.21mmol,CAS RN 89763-93-9)和2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.18g,5.21mmol,CAS RN 236406-55-6)在DCM(10mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.21g,5.73mmol)和乙酸(595.96uL,10.41mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物倒入AcOET/THF 2:1和饱和NaHCO3水溶液中,并且使各层分离。将有机层用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0%至30% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物(1.23g,55.78%),其为白色固体MS:403.4[M+H]$^+$,

[2375] 步骤2:7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2376] 类似于BB24,步骤5,从7-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=303.1[M+H]$^+$。

[2377] BB94

[2378] 6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2379] 步骤1:6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2380] 在氩气下,将6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.0g,2.98mmol,CAS RN 2763647-64-7)、4-溴-3-氟三氟甲苯(0.87g,3.58mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)DCM络合物(0.49g,0.6mmol)和碳酸钾(0.82g,5.97mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和水(3mL)中的混合物加热至120℃,持续16小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物在EtOAc与水之间分配。有机层用盐水洗涤。将萃取物经硫酸钠干燥,通过薄层硅胶来进行过滤并且蒸发,以得到所需产物,其为深棕色油状物(1.4g,产率88.4%)。将该产物原样用于下一步骤中。

[2381] 步骤2:6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2382] 在40巴的氢气下,将6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.2g,5.92mmol)和铂(0.22g,0.11mmol)在EtOAc(40mL)中的混合物在反应釜中搅拌24h。将反应混合物通过薄层硅胶来进行过滤,并且浓缩,以得到所需产物,其为淡黄色固体(2.05g,5.49mmol,产率88.04%)。按原样用于下一步骤。

[2383] 步骤3:6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2384] 类似于BB24,步骤5,从6-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=274.0[M+H]$^+$。

[2385] BB95

[2386] N-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-胺;4-甲基苯磺酸

[2387] 步骤1:7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2388] 向7-氨基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.560g,2.33mmol,CAS RN 1408075-19-3)和DIEA(813.87uL,4.66mmol)在DMSO(3mL)中的溶液添加2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(444.14mg,2.45mmol,CAS RN 52334-81-3)。将混合物在100℃下搅拌15h。将反应混合物倒入AcOET中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0％至30％ AcOEt)来进行纯化,以得到(331mg,35.02％),其为白色固体MS:386.3$[M+H]^+$。

[2389] 步骤2:N-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-胺;4-甲基苯磺酸

[2390] 类似于BB24,步骤5,从7-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z＝286.1$[M+H]^+$。

[2391] BB96

[2392] 3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2393] 步骤1:3-[(2-氟-4-碘-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2394] 向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.92g,16.83mmol,CAS RN 141699-55-0)在THF(50mL)中的溶液添加叔丁醇钾(3.78g,33.66mmol)和1-(溴甲基)-2-氟-4-碘-苯(5.3g,16.83mmol CAS RN:85510-81-2),在25℃下在Ar下进行上述步骤。将混合物在30℃搅拌12h,然后蒸发。通过FC(SiO2;PE/EtOAc)和RP-HPLC纯化,得到标题化合物(3.0g,产率44％),其为无色油状物。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ＝7.51(dd,J＝1.4,8.1Hz,1H),7.43(dd,J＝1.6,9.1Hz,1H),7.14(t,J＝7.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.32(tdd,J＝2.0,4.3,6.4Hz,1H),4.11-4.05(m,2H),3.89-3.83(m,2H),1.44ppm(s,9H)。

[2395] 步骤2:3-[[2-氟-4-(三氟甲基硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2396] 向配备有磁力搅拌棒的40mL小瓶添加三氟甲基硫基银(769.63mg,3.68mmol)、3-[(2-氟-4-碘-苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.46mmol)和bpy(383.53mg,2.46mmol)在ACN(10mL)中的溶液,并且然后在N2气氛下添加CuI(467.68mg,2.46mmol)。在N2气氛下,将混合物在100℃下搅拌17h。将该混合物过滤并且蒸发。通过FC(SiO2;PE/EtOAc)纯化,得到标题化合物(1.68g,产率90％),其为白色固体。MS(ESI):m/z＝282.2$[M-BOC+H]^+$。

[2397] 步骤3:3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2398] 在0℃向3-[[2-氟-4-(三氟甲基硫基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.58g,4.14mmol)在1:1:2 1,2-二氯乙烷/ACN/水(60mL)中的溶液中加入高碘酸钠(1.77g,8.29mmol)和氯化钌(III)水合物(9.34mg,0.040mmol)。将混合物在30℃搅拌12h,然后用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层用盐水(3x)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且蒸发。通过FC(SiO2;PE/EtOAc)纯化,得到标题化合物(1.45g,产率85％),其为无色油状物。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.90-7.81(m,2H),7.73(dd,J＝1.1,8.4Hz,1H),4.63(s,2H),4.46-4.35(m,1H),4.20-4.14(m,2H),3.98-3.86(m,2H),1.45(s,9H)。

[2399] 步骤4:3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷;4-甲基苯磺酸

[2400] 类似于BB24,步骤5,从3-[[2-氟-4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-

1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=314.1[M+H]+。

[2401] BB97

[2402] 7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2403] 步骤1:7-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2404] 将4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.5g,9.33mmol,CAS RN 78782-17-9)在THF(30mL)中的溶液冷却至-75℃。在低于-70℃下,逐滴添加2M LDA 2M在THF/庚烷/乙苯中的溶液(4.88mL,9.76mmol,CAS RN 4111-54-0)。将RM在-75℃下搅拌15min。在低于-70℃下,添加7-酮基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(2.03g,8.48mmol,CAS RN 1363381-22-9)在THF(12mL)中的溶液。使RM升温至室温。将RM倒在饱和NH4Cl溶液(150ml)上。将有机层用H2O、饱和NaCl洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩:4.2g黄色油状物。将反应混合物倒入AcOET中并且用水、饱和NaCl洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0%至15% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物,其为白色固体(777mg,23.95%)。MS(ESI):m/z=308.2[M-C4H8+H]+。

[2405] 步骤2:7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2406] 将7-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(767mg,2.01mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(475.92mg,2.11mmol)和碳酸钾(554.4mg,4.01mmol)在1,4-二噁烷(12mL)、水(2.4mL)中的溶液用氩气脱气10min。添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)DCM络合物(163.79mg,0.201mmol,0.100eq)。将混合物在80℃下搅拌3h。将反应混合物倒入AcOET中并且用水、饱和NaCl洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物(607mg,75.18%),其为白色固体MS(ESI):m/z=327.1[M-C4H8+H]+。

[2407] 步骤3:7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2408] 将7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(604mg,1.58mmol)在THF(15mL)和甲醇(45mL)中的溶液用氩气脱气10min。添加Pd/C 10%(168.08mg,0.158mmol)。在H2气球下,将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物通过sartorius过滤器来进行过滤,在真空中浓缩,以得到所需产物(618mg,96.69%),其为棕色固体MS(ESI):m/z=329.1[M-C4H8+H]+。

[2409] 步骤4:7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2410] 类似于BB24,步骤5,从7-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=285.2[M+H]+。

[2411] BB98

[2412] 4-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸

[2413] 步骤1:3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2414] 将1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡唑(CAS RN:1218790-53-4;106.11mg,0.384mmol)、3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN:1064194-10-0;120mg,0.384mmol)、碳酸钾(265.61mg,1.92mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(22.21mg,0.019mmol)在THF(1.81mL)和水(0.181mL)中的溶液在氩气下在80℃下剧烈搅拌3h。将反应混合物倒在水(5mL)和EtOAc(5mL)上,并且使各层分离。将水层用EtOAc(2x5mL)萃取两次。将有机层合并并且经MgSO4干燥,过滤,用硅胶处理,并且蒸发。通过FC(SiO2;庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(0.135g,87.4%),其为黄色胶状物。MS(ESI):m/z=326.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2415] 步骤2:4-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑;4-甲基苯磺酸

[2416] 类似于BB24,步骤5,从3-[4-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为黄色固体。MS(ESI):m/z=282.2[M+H]$^+$。

[2417] BB99

[2418] N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸

[2419] 步骤1:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2420] 向2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(1g,5.21mmol,CAS RN 89763-93-9)和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(986.11mg,5.73mmol,CAS RN 193269-78-2)在DCM(10mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.21g,5.73mmol)和乙酸(595.96uL,10.41mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物倒入AcOET/THF 2:1中,并且用饱和NaHCO3、水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在DCM中的0%至5%甲醇)来进行纯化,以得到所需产物(1.24g,64.97%),其为无色油状物MS(ESI):m/z=293.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2421] 步骤2:N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-胺;4-甲基苯磺酸

[2422] 类似于BB24,步骤5,从3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=249.1[M+H]$^+$。

[2423] BB100

[2424] N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺;4-甲基苯磺酸

[2425] 步骤1:6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯胺基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2426] 向6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1g,4.71mmol,CAS RN 1211586-09-2)和DIEA(1.61mL,9.42mmol)在DMSO(6mL)中的溶液添加1,2-二氟-4-(三氟甲基)苯(943.52mg,5.18mmol,CAS RN 32137-19-2)。将混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物倒入AcOET中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩:0.96g黄色油状物。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,40g,在庚烷中的0%至80% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物(33mg,1.78%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=375.4[M+H]$^+$。

[2427] 步骤2:N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺;4-甲基苯磺酸

[2428] 类似于BB24,步骤5,从6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯胺基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=275.1[M+H]$^+$。

[2429] BB101

[2430] 7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2431] 步骤1:7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2432] 向7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.500g,2.07mmol,CAS RN 1363383-18-9)和叔丁醇钾(278.98mg,2.49mmol)在超干DMSO(3mL)中的溶液添加2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(378.18mg,2.07mmol,CAS RN 69034-12-4)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入AcOET中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,12g,在庚烷中的0%至50% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物,其为白色固体(198mg,19.7%)。MS(ESI):m/z=332.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2433] 步骤2:7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2434] 类似于BB24,步骤5,从7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=288.1[M+H]$^+$。

[2435] BB102

[2436] 7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2437] 步骤1:7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2438] 向7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.39g,5.76mmol,CAS RN 1363383-18-9)和叔丁醇钾(775.58mg,6.91mmol)在DMF(13.9mL)中的溶液添加2-氟-5-(三氟甲基)吡嗪(1.g,6.05mmol,CAS RN 1220799-65-4)。将混合物在80℃下搅拌15h。将反应混合物倒入AcOET中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,50g,在庚烷中的0%至15% AcOEt)来进行纯化,以得到所需产物,其为白色固体(902mg,38.4%)。MS(ESI):m/z=332.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2439] 步骤2:7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2440] 类似于BB24,步骤5,从7-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为无色固体。MS(ESI):m/z=288.1[M+H]$^+$。

[2441] BB103

[2442] 2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷;三氟乙酸

[2443] 步骤1:6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2444] 向冷却至0℃的2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(400mg,2.02mmol)在CH2Cl2(9mL)中的溶液添加DIPEA(652mg,881μL,5.04mmol)和4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(503mg,2.22mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min,并且在室温下搅拌18h。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并且用Na2CO3 1M水溶液萃取,收集有机相,并且将水相用二氯甲烷反萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,并且蒸发至干。将粗材料通过快速色谱法(使用洗脱液,其为庚烷和EtOAc(5%至80%)的混合物)来进行纯化,以得到标题化合物(569mg)。MS(ESI):m/z=389.3[M+H]$^+$。

[2445] 步骤2:6-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2446] 向6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(565mg,1.45mmol)在无水THF(5mL)中的溶液缓慢添加硼烷THF络合物1.0M(3.64mL,3.64mmol),然后将反应混合物回流20h。将反应冷却至0℃,然后缓慢添加甲醇以淬灭过量硼烷,然后将其在23℃下搅拌15min,然后在55℃下搅拌18h。在真空中去除挥发物,并且将

粗制残余物直接通过快速色谱法(使用洗脱液,其为二氯甲烷和甲醇(0％至10％)的混合物)来进行纯化,以得到417mg的标题化合物。MS(ESI):m/z＝375.2[M+H]$^+$。

[2447] 步骤3:2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷;三氟乙酸

[2448] 向6-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(455mg,1.09mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入TFA(843μL,10.9μL),并且将反应混合物在RT搅拌18h。在真空中去除挥发物,以得到685mg粗制标题化合物(纯度约80％),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z＝275.2[M+H]$^+$。

[2449] BB104

[2450] 4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[1-(三氟甲基)环丙基]苯胺;4-甲基苯磺酸

[2451] 步骤1:3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2452] 在室温下,向4-溴苯基硼酸(7093.71mg,35.32mmol)在2-丙醇(50mL)中的搅拌悬浮液添加1-BOC-3-碘氮杂环丁烷(5000.0mg,17.66mmol)在2-丙醇(25mL)中的溶液。在氮气下,向混合物添加外消旋-(1R,2R)-2-氨基环已烷-1-醇(122.04mg,1.06mmol)、碘化镍(II)(331.14mg,1.06mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基钠在THF(35.32mL,35.32mmol)中的溶液。然后将所得混合物在20℃下搅拌30分钟,然后将混合物分为10个密封管并且在微波照射下在80℃下加热30分钟。将反应混合物倒在H_2O和EtOAc的混合物上,并且使各层分离。将水层用EtOAc反萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,将获得的残余物通过制备型HPLC(0.225％v/vFA)来进行纯化并且浓缩,以得到标题化合物(3000.0mg,9.61mmol,产率54.41％),其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z＝256.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2453] 步骤2:3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2454] 向3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.6mmol)、1-(三氟甲基)环丙胺盐酸盐(388.09mg,2.4mmol)和叔丁醇钠(615.65mg,6.41mmol)在t-Amyl-OH(10.0mL)中的溶液添加tBuXPhos-Pd-G3(127.22mg,0.16mmol),然后在氮气气氛下,将混合物在110℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用EtOAc(10mL三次)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥。将溶液浓缩,并且将粗产物通过硅胶柱色谱法(用石油:EtOAc＝10:1至5:1洗脱)来进行纯化,然后通过反相快速色谱法(0.1％v/v FA)来进行纯化,以得到标题化合物(100.0mg,0.28mmol,产率17.52％),其为淡黄色油状物。MS(ESI):m/z＝301.4[M-C4H8+H]$^+$。

[2455] 步骤3:4-(氮杂环丁烷-3-基)-N-[1-(三氟甲基)环丙基]苯胺;4-甲基苯磺酸

[2456] 类似于BB24,步骤5,从3-[4-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始获得产物,以得到标题化合物,其为灰色固体。MS(ESI):m/z＝257.4[M+H]$^+$。

[2457] BB105

[2458] 7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2459] 步骤1:7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[2460] 向7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(CAS:1363383-18-9)(350mg,1.45mmol)和叔丁醇钾(195mg,1.74mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)中的溶液中加入3-氟-6-(三氟甲基)哒嗪(248mg,1.49mmol)。将混合物在80℃搅拌15h。将反应混合物倒入EtOAc中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱纯化(用含有0％至40％ EtOAc的庚烷洗脱),以得到标题化合物(353mg,

59.69%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=332.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2461] 步骤2:7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷;4-甲基苯磺酸

[2462] 向7-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(350mg,0.903mmol)在乙酸异丙酯(4mL)中的悬浮液中加入对甲苯磺酸一水合物(258mg,1.36mmol)。将混合物在100℃搅拌6h。将反应混合物在真空下浓缩。添加Et2O,并且将混合物通过烧结玻璃来进行过滤。将白色固体用Et2O(2x)洗涤并且在真空中干燥,以得到标题化合物(0.420g,88%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=288.0[M+H]$^+$。

[2463] BB106

[2464] 6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2465] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2466] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2467] 步骤2:6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2468] 向2-溴-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶(1.46g,5.97mmol)和6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.0g,5.97mmol)、碳酸钾(1648.99mg,11.93mmol,2.0eq)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(486.8mg,0.6mmol),将混合物用氮气脱气,并且在氮气气氛下在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0%至8%EtOAc/石油醚)来进行纯化,以得到标题化合物(1.8g,4.83mmol,产率81.03%),其为白色固体,通过以下得到确认:MS(ESI):m/z=317.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2469] 步骤3:6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2470] 在氮气气氛下,向6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.7g,4.57mmol)在EtOAc(30mL)中的溶液添加Pd/C(700.0mg)。将悬浮液在真空下脱气,并且用氢气吹扫若干次。在氢气气氛下,将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且将过滤物浓缩,以得到标题化合物(1.7g,4.54mmol,产率99.46%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=319.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2471] 步骤4:6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2472] 将6-[[3-氟-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.7g,4.54mmol)和TsOH(1640.39mg,9.54mmol)在EtOAc(20mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将残余物在减压下浓缩,以得到标题化合物(2.52g,4.07mmol,产率89.07%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=275.2[M+H]$^+$。

[2473] BB107

[2474] 6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2475] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2476] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(2.76g,3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2477] 步骤2:6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2478] 将2-溴-5-氟三氟甲苯(2.96g,12.17mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.4g,10.14mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.66g,2.03mmol)和碳酸钾(2.8g,20.28mmol)溶解在1,4-二噁烷(51mL)和水(10mL)中。在氩气下,将反应混合物在120℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤。将萃取物经硫酸钠干燥,通过薄层硅胶来进行过滤并且蒸发。将粗产物通过柱色谱法(120g SiO2,己烷/MTBE(0%至20%至100%),流速=85ml/min)来进行纯化,以得到标题化合物(2.0g,5.39mmol,产率50.45%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=317.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2479] 步骤3:6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2480] 在40巴的H2下,将6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.0g,5.39mmol)和铂(0.2g,0.1mmol)在EtOAc(40mL)中的混合物在反应釜中搅拌24h。然后将反应混合物通过薄层硅胶来进行过滤并且浓缩,以得到标题化合物(1.8g,4.82mmol,产率85.04%),其为淡黄色固体。按原样用于下一步骤。

[2481] 步骤4:6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;4-甲基苯磺酸

[2482] 将对甲苯磺酸(1.0g,5.78mmol)和6-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.8g,4.82mmol)在EtOAc(40mL)中的混合物在50℃下搅拌24小

时。反应完成后,将反应混合物浓缩,并且添加20mL冷的Et2O。将形成的晶体过滤,用MTBE洗涤并且干燥,以得到标题化合物(1.75g,3.93mmol,产率77.42%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=274.0[M+H]$^+$。

[2483] BB108

[2484] [3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)苯基]-亚氨基-氧代-(三氟甲基)-λ^6-硫烷;4-甲基苯磺酸

[2485] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2486] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(2.76g,3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2487] 步骤2:6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2488] 将(3-溴苯基)-亚氨基-氧代-(三氟甲基)-λ6-硫烷(2.47g,8.59mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.4g,7.16mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.17g,1.43mmol)和碳酸钾(1.98g,14.3mmol)溶于1,4-二噁烷(40mL)和水(8mL)中。将反应混合物在氩气下加热至120℃持续16h。将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物在EtOAc与水之间分配。有机层用盐水洗涤。提取物经硫酸钠干燥,通过薄层硅胶过滤并且蒸发。将粗产物通过柱色谱纯化,以得到标题化合物(1g,2.4mmol,产率31.9%),其为浅黄色固体。MS(ESI):m/z=361.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2489] 步骤3:6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2490] 将6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.3g,3.12mmol)和碳载钯(10%)(0.16mL,1.56mmol)在EtOAc(35mL)中的混合物在反应釜中在30巴的H2下搅拌24h。然后将反应混合物过滤并且浓缩,以得到标题化合物(1.3g,3.11mmol,产率96.5%),其为灰色油状物。MS(ESI):m/z=319.0[M-BOC+H]$^+$。

[2491] 步骤4:[3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)苯基]-亚氨基-氧代-(三氟甲基)-λ^6-硫烷;4-甲基苯磺酸

[2492] 将对甲苯磺酸(1.18g,6.83mmol)和6-[[3-(三氟甲基亚氨磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.3g,3.11mmol)在EtOAc(30mL)中的混合物在40℃下搅

拌24h。反应完成后,将反应混合物浓缩并且通过HPLC来进行纯化,以得到标题化合物(339mg,0.690mmol,产率15.6%),其为棕色粘性油状物。MS(ESI):m/z=319.0[M+H]+。

[2493] BB109

[2494] 2-[[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪;4-

[2495] 甲基苯磺酸

[2496] 步骤1:3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2497] 在Ar下,在25℃将3-(3-羟基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN:2490406-07-8;700.0mg,2.93mmol)和2-氟-5-(三氟甲基)吡嗪(CAS RN:69045-82-5;534.38mg,3.22mmol)在ACN(30mL)中的溶液用碳酸铯(1906.1mg,5.85mmol)处理。将混合物在80℃搅拌16h,然后过滤。将滤饼用ACN(30mL)洗涤,并且将滤液蒸发。将残余物用H2O(30mL)稀释并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na2SO4干燥并且蒸发,以得到标题化合物(200mg,产率42.14%),其为淡棕色固体。MS(ESI):m/z=286[M-BOC+H]+。

[2498] 步骤2:2-[[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氧基]-5-(三氟甲基)吡嗪;4-甲基苯磺酸

[2499] 在23℃将3-[3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(200.0mg,0.52mmol)在EtOAc(25mL)中的溶液用PTSA(148.08mg,0.78mmol)处理。将混合物在该温度搅拌16h,然后冷却至0℃,并且在该温度搅拌1h。通过过滤收集所得沉淀物,并且用MTBE(2*50mL)洗涤两次,以得到标题化合物(190.0mg,产率76.03%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=286.2[M+H]+。

[2500] BB110

[2501] 4-甲基苯磺酸;(6S或6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷

[2502] 步骤1:(6E)-6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[2503] 在氩气气氛下,将2,2,6,6-四甲基哌啶(2.34mL,13.85mmol,1.2eq)溶解在THF(15ml)中并且冷却至-30℃。逐滴添加丁基锂溶液(2.5M)(5.54mL,13.85mmol,1.2eq),并且将反应混合物在相同温度下搅拌30min。接下来,将反应冷却至-78℃,并且逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3401.96mg,12.7mmol,1.1eq)在THF(10ml)中的溶液。搅拌30min后,在-78℃下逐滴添加(6E)-6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(2.7g,7.73mmol)在THF(20ml)中的溶液。使反应混合物缓慢升温至室温并且搅拌过夜。然后将所获得的混合物冷却至0℃,并且逐滴添加饱和NH4Cl水溶液(50mL)。再搅拌1h后,将所得混合物过滤。将水(50mL)添加至所获得的滤液,并且将混合物用EtOAc(250mL)萃取。将有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水Na2SO4干燥并且在真空下浓缩。将所获得的粗产物通过柱色谱法(Interchim,120g SiO2,己烷/MTBE(0%至15%),流速=85ml/min,5.5-9CV)来进行纯化,以获得标题化合物(2.7g,7.73mmol,产率63.63%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=294.4[M-BOC+H]+。

[2504] 步骤2:(6E)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[2505] 向1-溴-3-(三氟甲基磺酰基)苯(CAS:2728-70-3)(827.64mg,2.86mmol,1.0eq)和(6E)-6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(1000.0mg,2.86mmol,1.0eq)、碳酸钾(791.4mg,5.73mmol,2.0eq)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的溶液添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(233.63mg,0.29mmol,0.1eq),将混合物用氮气脱气并且在氮气气氛下在80℃下搅拌12小时。将混合物在EtOAc与水之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水Na2SO4干燥,在真空中浓缩,以得到残余物,将其通过快速硅胶色谱法(硅胶快速柱,洗脱液为0%至20% EtOAc/石油醚梯度)来进行纯化,以得到纯的标题化合物(1.23g,2.85mmol,产率99.57%),其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=376.1,$[M-C_4H_8+H]^+$。

[2506] 步骤3:6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[2507] 在氮气气氛下,向(6E)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(1.2g,2.78mmol,1.0eq)在EtOAc(12mL)中的溶液添加湿Pd/C(400.0mg,0.28mmol,0.1eq),在H2气氛(气球)下,将混合物在25℃下搅拌2小时。然后将混合物过滤,并且将滤液浓缩,以得到粗制残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(硅胶快速柱,洗脱液为0%至20% EtOAc/石油醚梯度)来进行纯化,以得到粗产物。将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna C8 250*50mm*10um,水(FA)-ACN,20min,100ml/min)来进行纯化,以得到标题化合物(1.2g,2.77mmol,产率99.54%),其为无色油状物。MS(ESI):m/z=378.1$[M-C_4H_8+H]^+$。

[2508] 步骤4:(6S或6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[2509] 将6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(1.2g,2.77mmol,1.0eq)通过SFC(条件:柱:Chiralpak IG-350×4.6mm I.D.,3um;流动相:A相为CO2,并且B相为EtOH(0.05%DEA);梯度洗脱:在CO2中的EtOH(0.05% DEA),从5%至10%;流速:3mL/min;检测器:PDA柱温:35C;反压:100巴)来进一步分离,以得到(6R或6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(490.0mg,1.13mmol,产率40.83%)(ee=96.168%,旋光度:+10.524°),其为黄色油状物,以及(6S或6R)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(ee=100%,旋光度:-13.342°(290.0mg,0.67mmol,产率24.17%),其为黄色油状物。

[2510] (各个对映异构体的立体中心的绝对构型被任意设定)

[2511] 步骤5:4-甲基苯磺酸;(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷

[2512] 将(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(310.0mg,0.72mmol,1.0eq)和TsOH(147.62mg,0.86mmol,1.2eq)在EtOAc(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将残余物在减压下浓缩,以得到标题化合物(354.26mg,0.7mmol,产率97.3%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=334.1$[M+H]^+$。

[2513] BB111

[2514] 4-甲基苯磺酸;(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷

[2515] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2516] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2517] 步骤2:6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2518] 将4-溴-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑(CAS:497832-98-1)(2.05g,8.95mmol)、6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.5g,7.46mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.22g,1.49mmol)和碳酸钾(2.06g,14.91mmol)溶解在1,4-二噁烷(43mL)和水(8mL)中。在氩气下,将反应混合物加热至90℃,持续18小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤。提取物经硫酸钠干燥,通过薄层硅胶过滤并且蒸发。将粗产物通过FC(120g SiO2,己烷/MtBE,其中MtBE从0至70%,流速=85mL/min)来进行纯化,以得到标题化合物(1.4g,3.92mmol,产率49.91%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=358.0[M+H]$^+$。

[2519] 步骤3:6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2520] 在氮气气氛下,向6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(5200.0mg,14.55mmol)在EtOAc(80mL)中的溶液添加Pd/C(1500.0mg,1.41mmol)。将混合物用氢气吹扫3次,并且然后在氢气气氛(用气球)下在20℃下搅拌0.5h。将钯催化剂滤出,并且将滤液在真空中干燥,以得到标题化合物(5100.0mg,14.19mmol,产率97.53%),其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=304.1,[M-C4H8+H]$^+$。

[2521] 步骤4:4-甲基苯磺酸;(6S)-6-[[3-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷

[2522] 向6-[[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.69g,4.7mmol)在EtOAc(17mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸(890.73mg,5.17mmol),然后将其在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到粗制残余物。将残余物与20mL去离子水和2mL CAN混合,然后冻干,以得到标题化合物(1974.0mg,4.58mmol,产率92.04%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=260.0[M+H]$^+$。

[2523] BB112

[2524] 3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷;2,2,2-三氟乙酸

[2525] 向3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(371mg,0.994mmol,1.000eq)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加TFA(1.13g,765.43uL,9.94mmol,10.000eq),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到587mg的粗制标题化合物,其为无色粘性油状物(纯度为约55%,主要污染物为过量TFA),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=218.1[M+H]$^+$。

[2526] 步骤1:3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2527] 向烧瓶添加3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.43mmol)和Fe(acac)3(101.13mg,0.286mmol),然后将气氛切换为氩气气氛,然后添加超干THF(1.5mL)和TMEDA(85.9uL,0.573mmol)。然后用注射泵在45分钟内向经搅拌的反应溶液缓慢添加4-氟苯基溴化镁在THFe中的0.500M溶液(4.58mL,2.29mmol),然后将反应在室温下搅拌2小时。将反应通过添加几滴饱和NH4Cl水溶液来进行淬灭,并且在室温下搅拌几分钟。将粗反应溶液倒入含有EtOAc和饱和NH4Cl水溶液的分液漏斗中,以用于萃取。收集有机相,并且将水相用EtOAc进行反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,并且蒸发至干,以得到754mg的粗制所需产物,其为深橙色油状物。将粗材料通过快速色谱法(用80g SiO2柱,洗脱液为庚烷和TBME(0%至20%)的混合物)来进行纯化,以得到371mg的标题产物,其为白色固体。MS(ESI):m/z=262.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2528] 步骤2:3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷;2,2,2-三氟乙酸

[2529] 向3-[3-(4-氟苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(371mg,0.994mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加TFA(1.13g,765.43uL,9.94mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到587mg的粗制标题化合物,其为无色粘性油状物(纯度为约55%,主要污染物为过量TFA),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=218.1[M+H]$^+$。

[2530] BB113

[2531] 2,2,2-三氟乙酸;6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2532] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2533] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2534] 步骤2:6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁

酯

[2535] 向1-溴-4-(三氟甲基磺酰基)苯(CAS:312-20-9)(500.0mg,1.73mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液在氮气气氛下添加6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(695.85mg,2.08mmol)、K2CO3(597.65mg,4.32mmol)和Pd(dppf)Cl2·CH2Cl2(141.25mg,0.17mmol)。在氮气气氛下,将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应通过硅胶柱色谱法(用石油醚/EtOAc=0%至5%洗脱)来进行纯化,以得到标题化合物(674.0mg,1.61mmol,产率92.41%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=362.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2536] 步骤3:6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2537] 在25℃下,向6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(5900.0mg,14.13mmol)在EtOAc(59mL)中的溶液添加Pd/C(湿)(1997.0mg)。然后在氢气气氛(用气球)下,将反应在25℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤,将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(5811.0mg,13.85mmol,产率98.02%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=364.0,[M-C4H8+H]$^+$。

[2538] 步骤4:2,2,2-三氟乙酸;6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2539] 向6-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(460mg,1.1mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加TFA(844.86uL,10.97mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到938mg的粗制标题产物(纯度为约50%,主要污染物为过量TFA),其为黄色粘性油状物,其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=320.1[M+H]$^+$。

[2540] BB114

[2541] 2,2,2-三氟乙酸;3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷

[2542] 步骤1:3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2543] 向烧瓶添加3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(CAS:2375261-02-0)(500mg,1.43mmol)和Fe(acac)3(101.13mg,0.286mmol),然后将气氛切换为氩气气氛,然后添加无水THF(1.5mL)和TMEDA(85.9uL,0.573mmol)。然后用注射泵在60min内向经搅拌的反应溶液缓慢添加溴-[3-(三氟甲氧基)苯基]镁在THF中的0.500M溶液(4.58mL,2.29mmol),然后将反应在室温下搅拌1小时。将反应通过添加几滴饱和NH4Cl水溶液来进行淬灭,并且在室温下搅拌几分钟。将粗反应溶液倒入含有EtOAc和饱和NH4Cl水溶液的分液漏斗中,以用于萃取。收集有机相,并且将水相用EtOAc进行反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,并且蒸发至干,以得到805mg的粗制所需产物,其为深橙色油状物。将粗材料通过快速色谱法(用80g SiO2柱,洗脱液为庚烷和TBME(0%至20%)的混合物)来进行纯化,以得到445mg的所需产物,其为淡黄色粘性油状物,但不够纯。将级分通过SFC来进行纯化,以得到338mg的标题化合物,其为无色胶状物。MS(ESI):m/z=328.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2544] 步骤1:2,2,2-三氟乙酸;3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷

[2545] 向3-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(335mg,0.874mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加TFA(673.15uL,8.74mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到470mg的粗制标题产物(纯度为约73%,主要污染物为过量TFA),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=284.1[M+H]$^+$。

[2546] BB115

[2547] 2,2,2-三氟乙酸;3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷

[2548] 步骤1:3-[3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基羰基-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2549] 向3-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(CAS:2227205-20-9)(5g,18.7mmol)在二氯甲烷(92mL)中的溶液添加2-羟基异吲哚啉-1,3-醌(3.36g,20.57mmol)、二环已基碳二亚胺(4.25g,20.57mmol)和DMAP(228.51mg,1.87mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌18小时。在真空中减少反应体积,然后吸收至H-MN Isolute上。然后将粗材料直接通过快速色谱法(用330g SiO2柱,洗脱液为二氯甲烷和EtOAc(5%至15%))来进行纯化,以得到7.28g的标题化合物,其为白色固体。MS(ESI):m/z=357.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2550] 步骤2:3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2551] 向微波小瓶添加3-(3-邻苯二甲酰亚氨基氧基羰基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.84mmol)、1-溴-4-三氟甲磺酰基-苯(1.07g,3.69mmol)、Ni(dtbbpy)Br2(179.44mg,368.54umol)、NaHCO3(619.14mg,7.37mmol)和2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(933.47mg,3.69mmol),然后将反应小瓶密封,并且通过重复抽真空/重新填充氩气3次来将气氛变为氩气气氛,然后添加无水N,N-二甲基乙酰胺(18.41mL)。然后将反应混合物用氩气鼓泡5分钟,并且然后在395nm LED照射下在光反应器中搅拌(搅拌1000rpm,风扇速度6800,LED灯强度50%)16小时。将挥发物在真空中去除,然后将粗制残余物在MTBE与NaOH 1M水溶液之间分配。收集有机相,然后用MTBE反萃取水相。将合并的有机相经硫酸钠干燥,并且蒸发至干,以得到1.75g的粗制所需产物。将粗材料通过快速色谱法(用80g SiO2柱,洗脱液为庚烷和TBME(5%至50%)的混合物)来进行纯化,以得到436mg的标题化合物,其为淡黄色粘性油状物。MS(ESI):m/z=376.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2552] 步骤3:2,2,2-三氟乙酸;3-[3-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷

[2553] 向3-[3-(4-三氟甲磺酰基苯基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(435mg,957.77umol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加TFA(737.87uL,9.58mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到593mg的粗制标题化合物,其为淡黄色粘性油状物,其不经进一步纯化即使用(纯度为约70%,主要污染物为过量TFA)。MS(ESI):m/z=332.0[M+H]$^+$。

[2554] BB116

[2555] N-[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺;2,

2,2-三氟乙酸

[2556] 步骤1:3-[3-(苄氧基羰基氨基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2557] 在环境温度下,向3-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(2.0g,7.48mmol)和苯甲醇(1618.14mg,14.96mmol)在甲苯(50mL)中的溶液添加三乙胺(3.13mL,22.45mmol)。将混合物搅拌5分钟,并且添加叠氮膦酸二苯酯(1.69mL,7.86mmol)。将混合物在环境温度下再搅拌15分钟,并且在100℃下搅拌16小时。冷却后,将其倒入冰/水(50mL)中,并且然后用MTBE萃取。将有机层用H2O和盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将粗产物通过FC来进行纯化,以提供标题化合物(2.35g,6.31mmol,产率80.11%),其为无色粘性油状物。MS(ESI):m/z=273.0[M-BOC+H]$^+$。

[2558] 步骤2:3-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2559] 向3-[3-(苄氧基羰基氨基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.15g,11.14mmol)在甲醇(50mL)中的溶液添加碳载钯(10%)(0.58mL,0.56mmol)。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌48小时。将固体通过过滤来进行去除,并且将滤液在真空中浓缩,以得到标题化合物(2.6g,10.91mmol,产率93.01%),其为无色油状物。MS(ESI):m/z=239.2[M+H]$^+$。

[2560] 步骤3:3-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2561] 向冷却至0℃的3-(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.629mmol)和DIPEA(219.64uL,1.26mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液添加2-氟-5-(三氟甲基)吡嗪(146.34mg,0.881mmol),然后将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。使反应升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将挥发物在真空中去除,以得到粗制残余物,将其直接通过快速色谱法(用24g SiO2柱,洗脱液为庚烷和EtOAc(10%至60%)的混合物)来进行纯化,以得到196mg的标题产物,其为白色固体。MS(ESI):m/z=329.2[M-C4H8+H]$^+$。

[2562] 步骤4:N-[3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺;2,2,2-三氟乙酸

[2563] 向3-[3-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(245mg,0.625mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液添加tfa(481.2uL,6.25mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,以得到493mg的粗制标题产物,其为无色粘性油状物(纯度为约50%,主要污染物为过量TFA),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=285.1[M+H]$^+$。

[2564] BB117

[2565] 4-甲基苯磺酸;6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2566] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2567] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(2.76g,3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在

THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2568] 步骤2:2-氯-5-(三氟甲基硫基)吡啶

[2569] 向2-氯-5-碘吡啶(5.0g,20.88mmol)在乙腈(20mL)中的溶液添加bpy(652.27mg,4.18mmol)、三氟甲硫基银(I)(1047.14mg,5.01mmol)和CuI(795.4mg,4.18mmol)。在氮气气氛下,将混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,并且将滤液蒸发至干,以得到粗制标题化合物(4.46g,20.88mmol,产率100.0%)。粗品不经进一步纯化而直接用于反应的下一步骤中。MS(ESI):m/z=213.9[M+H]$^+$。

[2570] 步骤3:2-氯-5-(三氟甲基磺酰基)吡啶

[2571] 将2-氯-5-(三氟甲基硫基)吡啶(446.0mg,2.09mmol)在1,2-二氯乙烷(9mL)、乙腈(9mL)和水(18mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加高碘酸钠(1339.75mg,6.26mmol)和氯化钌(III)水合物(4.71mg,0.02mmol),然后将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物添加至20mL水,并且然后用EtOAc(40mL x3)萃取。将合并的有机相在真空下浓缩,以得到粗制残余物。将粗材料通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1,UV)来进行纯化,以得到标题化合物(1.6g,6.51mmol,产率312.0%),其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=245.9[M+H]$^+$。

[2572] 步骤4:6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2573] 向6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(47.77mg,0.14mmol)和2-氯-5-(三氟甲基磺酰基)吡啶(35.0mg,0.14mmol)、碳酸钾(39.39mg,0.29mmol)在1,4-二噁烷(0.5mL)和水(0.1mL)中的溶液添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(11.63mg,0.01mmol),在氮气气氛下,将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩至干,并且将粗制残余物通过t-HPLC(PE:EtOAc=3:1,UV)来进行纯化,以得到标题化合物(50.0mg,0.12mmol,产率99.5%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=363.0[M-C4H8+H]$^+$。

[2574] 步骤5:6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2575] 在20℃下在氢气气氛(15Psi)下,向6-[[5-(三氟甲基硫基)-2-吡啶基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(7.5g,17.92mmol)在EtOAc(65mL)中的溶液添加Pd/C(2.54g,2.39mmol),持续4小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗制残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=70%)来进行纯化,并且将级分在真空中浓缩,以得到标题化合物(7.5g,17.84mmol,产率99.52%),其为棕色固体。MS(ESI):m/z=365.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2576] 步骤6:4-甲基苯磺酸;6-[[5-(三氟甲基磺酰基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2577] 在20℃下,向6-[[5-(三氟甲基硫基)-2-吡啶基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(7.5g,17.84mmol)在EtOAc(75mL)中的溶液添加对甲苯磺酸(7.06g,41.03mmol,2.3eq)。将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物浓缩以去除溶剂,然后将去离子水添加至所获得的残余物,然后冻干,以得到标题化合物(10950.0mg,16.47mmol,产率86.81%),其为棕色胶状物。MS(ESI):m/z=321.1[M+H]$^+$。

[2578] BB118

[2579] 2,2,2-三氟乙酸;6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2580] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2581] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M-C4H8+H]$^+$。

[2582] 步骤2:2-溴-5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪

[2583] 向3-(三氟甲基)氮杂环丁烷;盐酸盐(1000.0mg,6.15mmol,1.0eq)和DIPEA(3106.55mg,30.76mmol)在DMF(20mL)中的溶液添加2,5-二溴吡嗪(1902.34mg,8.0mmol),然后将所得溶液在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NaCl溶液中,然后将EtOAc添加至反应混合物。然后将混合物倒入分液漏斗中,以用于萃取,并且收集有机相。将水相用EtOAc反萃取(三次),并且将合并的有机相经Na2SO4干燥,在真空下浓缩,以得到粗产物,然后将其通过柱色谱法(SiO2,洗脱液为石油醚/EtOAc)来进行纯化,以得到标题化合物(1700.0mg,6.03mmol,产率75.39%),为黄色固体。MS(ESI):m/z=281.9[M+H]$^+$。

[2584] 步骤3:6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2585] 向2-溴-5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪(500.0mg,1.77mmol)和6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(713.15mg,2.13mmol)、碳酸钾(489.99mg,3.55mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的溶液添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(144.65mg,0.18mmol),将混合物用氮气脱气几分钟并且在100℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将反应通过硅胶快速色谱法来进行纯化,其用以下项洗脱:PE/EtOAc(1:1)(TLC,PE:EtOAc=1:1,Rf=0.3),以得到标题化合物(510.0mg,1.24mmol,产率70.1%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=355.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2586] 步骤4:6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2587] 在氮气气氛下,向6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1450.0mg,3.53mmol)在EtOAc(40mL)中的溶液添加湿Pd/C(500.0mg,3.53mmol)。将悬浮液在真空下脱气,并且用氢气吹扫,将该程序重复3次。在氢气气氛下(15psi)下,将反应在25℃下搅拌0.3小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(1217.0mg,2.95mmol,产率80.76%),其为淡黄色固体。MS(ESI):m/z=357.1[M-C4H8+H]$^+$。

[2588] 步骤5:2,2,2-三氟乙酸;6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷

[2589] 向6-[[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(75.37mg,0.183mmol)在无水二氯甲烷(0.536mL)中的溶液添加TFA(268.23uL,3.48mmol)。使反应混合物搅拌1小时,然后在减压下浓缩,然后将过量TFA用二氯甲烷(3x)共沸去除,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即用于后续反应中。MS(ESI):m/z=313.2[M+H]$^+$。

[2590] BB119

[2591] 5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡嗪-2-胺;2,2,2-三氟乙酸

[2592] 步骤1:6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2593] 在-45℃与-35℃之间,向2,2,6,6-四甲基哌啶(2.76g,3.3mL,19.54mmol)在THF(30mL)中的溶液添加1.6M BuLi(12.21mL,19.54mmol)。将混合物搅拌并且使其升温至5℃。将反应混合物冷却至-74℃。在低于-70℃下,逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.8g,17.91mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-74℃下搅拌30分钟。在低于-70℃下,在45分钟内逐滴添加6-酮基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.44g,16.28mmol)在THF(22mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒在饱和NH4Cl水溶液(210ml)上。添加HCl 2M水溶液,以将pH调节至6。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用H2O、盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在真空中浓缩,以得到7.2g的粗制标题化合物,其为黄色固体。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,80g,在庚烷中的0%至20% AcOEt)来进行纯化,以得到标题化合物(4.37g,76.05%),其为白色固体。MS(ESI):m/z=279.9[M+H]$^+$。

[2594] 步骤2:5-氯-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡嗪-2-胺

[2595] 在20℃下,向2,5-二氯吡嗪(3400.0mg,22.82mmol)、[1-(三氟甲基)环丙基]甲胺;盐酸盐(2003.53mg,11.41mmol)在NMP(34mL)中的溶液添加DIPEA(19.88mL,114.11mmol),并且将反应混合物在130℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水(60mL)中,并且然后用EtOAc(15mL*3)萃取,将有机层用盐水洗涤并且经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到粗制残余物。将残余物通过硅胶快速色谱法来进行纯化,其用以下项洗脱:PE/EtOAc(3:1)(TLC,PE:EtOAc=3:1,Rf=0.60),以得到标题化合物(1800.0mg,7.15mmol,产率31.34%),其为黄色油状物,MS(ESI):m/z=252.1[M+H]$^+$。

[2596] 步骤3:6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2597] 向5-氯-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡嗪-2-胺(2145.0mg,8.52mmol)和6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2571.93mg,7.67mmol)、K2CO3(2356.06mg,17.05mmol)在1,4-二噁烷(22mL)和水(4.4mL)中的溶液添加Pd(dppf)Cl2.CH2Cl2(695.57mg,0.85mmol),将混合物用氮气脱气几分钟并且在100℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将挥发物在真空中去除,并且将粗制残余物通过SiO2色谱法(石油醚:EtOAc=3:1至1:1)来进行纯化,并且在减压下浓缩,以得到粗产物。在25℃下,将粗产物与MeOH(10mL)一起研磨15分钟,并且将沉淀物滤出,在真空中干燥,以得到标题化合物(1900.0mg,4.48mmol,产率52.51%),其为灰白色固体。MS(ESI):m/z=425[M+H]$^+$。

[2598] 步骤4:6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2599] 在氮气气氛下,向6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1800.0mg,4.24mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液添加Pd/C(湿)(600.0mg,0.56mmol)。然后在氢气气氛(用气球)下,将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(1795.0mg,4.21mmol,产率99.25%),其为黄色固体。MS(ESI):m/z=371.3[M-C4H8+H]$^+$。

[2600] 步骤5:5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-N-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]吡嗪-2-胺;2,2,2-三氟乙酸

[2601] 向6-[[5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基氨基]吡嗪-2-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(18.59mg,0.044mmol)在无水二氯甲烷(0.500mL)中的溶液添加TFA(250uL,3.25mmol)。使反应混合物搅拌1小时,然后在减压下浓缩,然后将过量TFA用二氯甲烷(3x)共沸去除,以得到粗制标题化合物,其不经进一步纯化即用于后续反应中。MS(ESI):m/z=327.1[M+H]$^+$。

[2602] 实例866

[2603] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的片剂的活性成分:

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[2604] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[2605] 实例867

[2606] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的胶囊的活性成分:

		每个胶囊
	活性成分	100.0 mg
	玉米淀粉	20.0 mg
[2607]	乳糖	95.0 mg
	滑石	4.5 mg
	硬脂酸镁	0.5 mg
		220.0 mg