202327586

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202327586 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111138643 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01) *A61K31/12 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/13 美國 63/255,272

(71)申請人：美商凡況生化公司 (美國) VANQUA BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：杭特 凱文 HUNT, KEVIN (US)；鄭劍斌 ZHENG, JIANBIN (CN)；沈思達 SHEN, SIDA (CN)；布里廷 耶利敏 BRITTIN, JEREMIAH (US)；雷智權 LEI, ZHIQUAN (CN)；謝卡 格雷格 SHEYKA, GREG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：0 共 1380 頁

(54)名稱

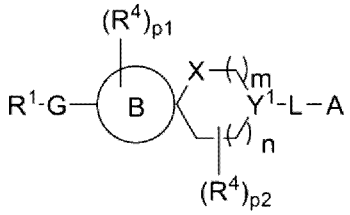
葡糖腦苷脂酶活性的小分子調節劑及其用途

(57)摘要

本文提供調節葡糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase；GCase)之化合物，該葡糖腦苷脂酶之活性與神經疾病及病症(例如高歇氏病(Gaucher's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease))相關。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物及套組；及藉由投與本文所描述之該等化合物及/或組合物，用該等化合物治療個體之 GCase 相關疾病及病症(例如高歇氏病、帕金森氏症)的方法。

Provided herein are compounds that modulate glucocerebrosidase (GCase), an enzyme whose activity is associated with neurological diseases and disorders (e.g., Gaucher's disease, Parkinson's disease). Also provided are pharmaceutical compositions and kits comprising the compounds, and methods of treating GCase-related diseases and disorders (e.g., Gaucher's disease, Parkinson's disease) with the compounds in a subject, by administering the compounds and/or compositions described herein.

特徵化學式：



(I)

專利案號：111138643
202327586

【發明摘要】

【中文發明名稱】

葡糖腦苷脂酶活性的小分子調節劑及其用途

【英文發明名稱】

SMALL MOLECULE MODULATORS OF GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY AND USES THEREOF

【中文】

本文提供調節葡糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase；GCase)之化合物，該葡糖腦苷脂酶之活性與神經疾病及病症(例如高歇氏病(Gaucher's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease))相關。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物及套組；及藉由投與本文所描述之該等化合物及/或組合物，用該等化合物治療個體之GCase相關疾病及病症(例如高歇氏病、帕金森氏症)的方法。

【英文】

Provided herein are compounds that modulate glucocerebrosidase (GCase), an enzyme whose activity is associated with neurological diseases and disorders (*e.g.*, Gaucher's disease, Parkinson's disease). Also provided are pharmaceutical compositions and kits comprising the compounds, and methods of treating GCase-related diseases and disorders (*e.g.*, Gaucher's disease, Parkinson's disease) with the compounds in a subject, by administering the compounds and/or compositions described herein.

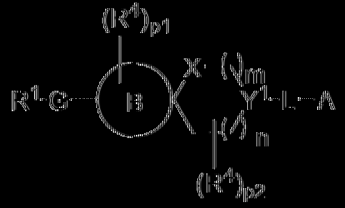
【指定代表圖】

無

【代表図之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

葡糖腦苷脂酶活性的小分子調節劑及其用途

【英文發明名稱】

SMALL MOLECULE MODULATORS OF GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 葡糖腦苷脂酶(EC 3.2.1.45)，亦稱為β-葡糖腦苷脂酶、β-葡糖苷酶、D-葡糖基-N-醯基鞘胺醇葡糖水解酶或GCase，為一種具有葡糖神經醯胺酶活性之酶。需要葡糖腦苷脂酶來裂解化學葡糖腦苷脂之β-葡萄糖鍵聯，該葡糖腦苷脂為糖脂代謝中之中間物。葡糖腦苷脂酶位於溶酶體中，且葡糖腦苷脂酶(GBA1)之基因中之失能突變與溶酶體中脂質之異常積聚相關。

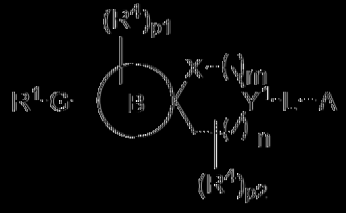
【0002】 由GBA1中之突變引起之遺傳病包括神經退化性疾病，諸如高歇氏病(Gaucher's disease)及帕金森氏症(Parkinson's disease)。當前針對諸如1型高歇氏病之疾病之治療受限於每兩週投與之酶替代療法(enzyme replacement therapy；ERT)。ERT極其昂貴且對高歇氏病之神經疾病形式無效。研發及使用小分子化合物活化Gcase之工作取得了有限成功。因此，需要有效活化Gcase且適用於治療神經退化性疾病(例如高歇氏病及帕金森氏症)之新化合物。

【發明內容】

【0003】 本發明提供作為GCase之調節劑之化合物。此等化合物提

供用於治療與相關GCase活性之疾病(例如神經退化性疾病，諸如高歇氏病及帕金森氏症)之新組合物及方法。

[0004] 在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

及其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基、鹵烷基或氫保護基；

G為鍵、-NR^A-、-C(=O)-、-SO_2-、-O-、-$OC(R^5)(R^6)$-或-$C(R^5)(R^6)$-；

B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基；

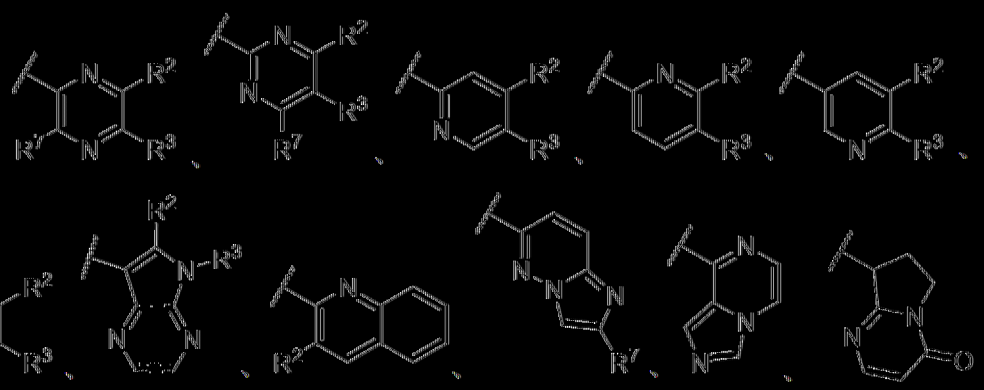
R^4在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基，或不同碳上之兩個R^4組合形成橋聯環，或同一碳上之兩個R^4與該碳形成羰基或環烷基；

X為-O-、-NR^A-或-$C(R^4)_2$-；

Y^1為N或CR^5；

R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基；

L為鍵、-SO_2-、-C(=O)-、-C(=O)C$(R^5)(R^6)$-、-NR^A-或-NHC(=O)-；

A 為 

或經取代或未經取代之5員雜芳基；

R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基；

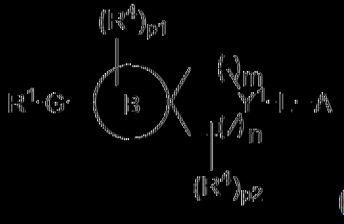
R^8為經取代或未經取代之烷基；

各R^獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或氮保護基；

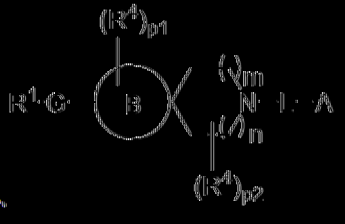
m及n各自獨立地為0、1或2；及

p1及p2各自獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

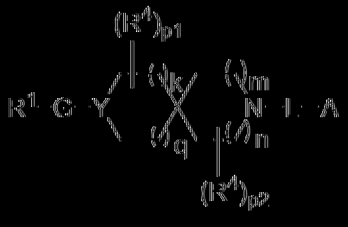
[0005] 在某些實施例中，式(I)化合物為式(I-1)、(I-a)、(I-b)、(I-g)、(I-g-13)、(I-k)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-l)、(I-l-3)、(I-l-5)、(I-m)、(I-m-3)、(I-n)、(I-n')、(I-o)、(I-o')、(I-p)、(I-p')、(I-x)、(I-x-1)、(I-y)、(I-z)、(I-aa)、(I-bb)、(I-cc)、(I-dd)、(I-ee)、(I-ff)或(I-gg)之化合物：



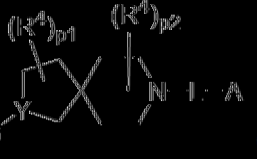
(I-1)、



(I-a)、



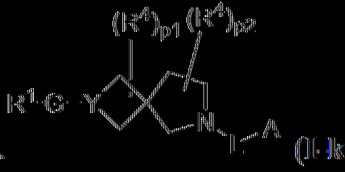
(I-b)、



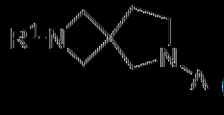
(I-g)、



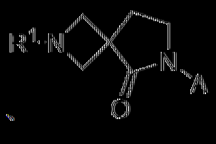
(I-g-13)、



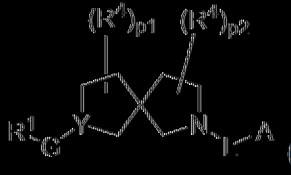
(I-k)、



(I-k-3)、



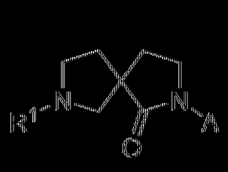
(I-k-5)、

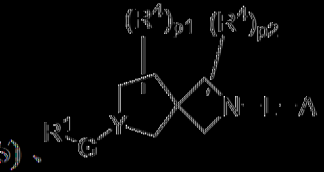


(I-l)、

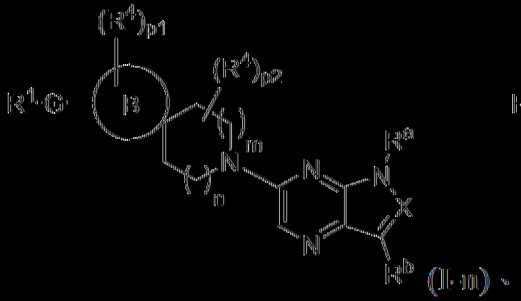


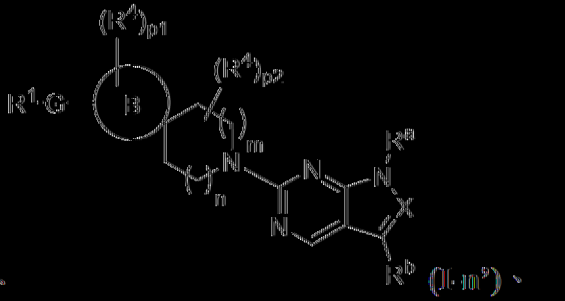
(I-l-3)、

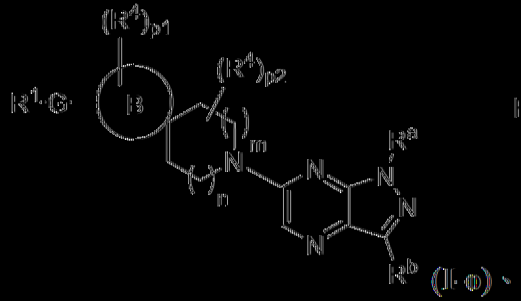

(I-1-5)、

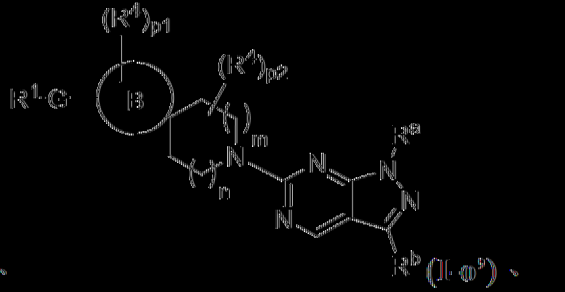

(I-m)、

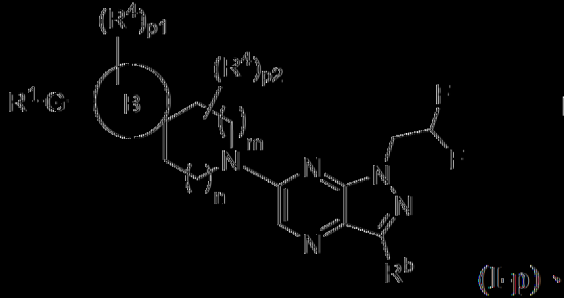

(I-m-3)、

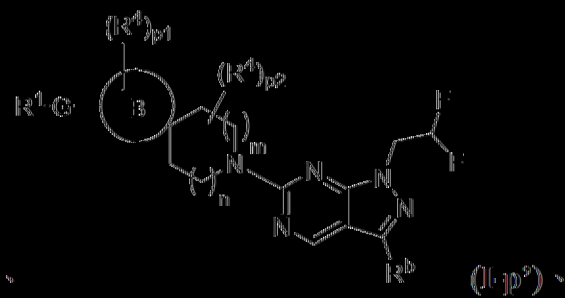

(I-m)、


(I-m')、


(I-o)、


(I-o')、

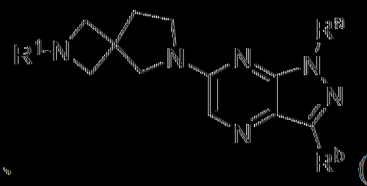

(I-p)、


(I-p')、


(I-x)、

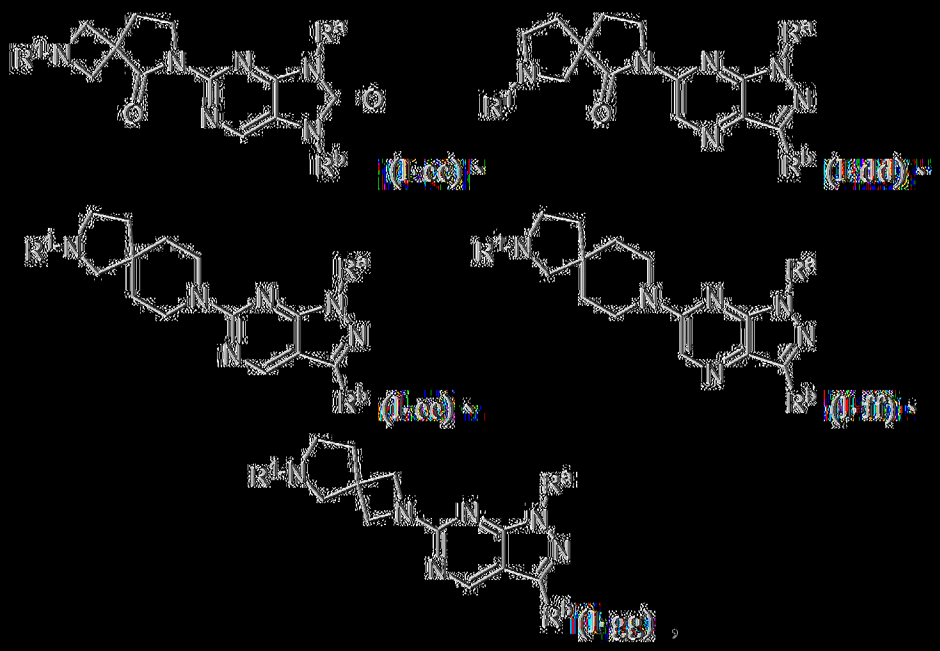

(I-x-1)、


(I-y)、


(I-z)、


(I-aa)、


(I-bb)、



或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0006〕在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑。

〔0007〕在另一態樣中，提供治療有需要之個體之疾病或病症之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)化合物的醫藥組合物。

〔0008〕在某些實施例中，疾病或病症與葡糖腦苷脂酶活性相關。在某些實施例中，疾病或病症為神經疾病或病症。在某些實施例中，神經疾病或病症為帕金森氏症或高歇氏病。

〔0009〕在另一態樣中，提供活化葡糖腦苷脂酶之方法，該方法包含使葡糖腦苷脂酶與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包含式(I)化合物的醫藥組合物接觸。

〔0010〕在另一態樣中，提供套組，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在某些實施例中，套組進一步包含關於投與(例如人類投與)之說明

書。

【0011】 本發明之某些實施例的細節闡述於如下文所描述之某些實施例的詳細描述中。本發明之其他特徵、目標以及優勢將自定義、實例及申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

相關申請

【0012】 本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2021年10月13日申請之美國臨時申請案63/255,272之優先權，其全部內容以引用的方式併入本文中。

定義

化學定義

【0013】 下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版, 內封面來鑑別，且特定官能基一般如其中所描述來定義。另外，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下中：*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0014】 本文所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此

可以各種立體異構形式存在，例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物。舉例而言，本文所描述之化合物可呈個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物形式，或可呈立體異構物之混合物的形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構物之混合物。可利用熟習此項技術者已知之方法(包括對掌性高壓液相層析(high pressure liquid chromatography；HPLC)及對掌性鹽的形成及結晶)而自混合物中分離出異構物；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構物。參見例如Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人, Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268頁(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋作為實質上不含其他異構物之個別異構物且替代地作為多種異構物之混合物的化合物。儘管化合物可描繪為外消旋或一或多種非鏡像異構物、鏡像異構物或其他異構物，但本發明中包括該所描繪之所有此類外消旋、非鏡像異構物、鏡像異構物或其他異構物形式。

【0015】 在式中，〰為單鍵，其中未規定與其緊鄰連接之該等部分之立體化學，---不存在或為單鍵，且═或┅為單鍵或雙鍵。

【0016】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在一或多個同位素富集之原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，除用氘或氚置換氫、用^{18}F置換^{19}F或用^{13}C或^{14}C置換^{12}C之外，具有本發明結構之化合物均在本發明之範疇內。此類化合物適用作例如生物分析中之分析工具或探針。

【0017】 當列舉值之範圍時，意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C_{1-6}烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}烷基。

【0018】 術語「脂族」係指烷基、烯基、炔基及碳環基。同樣，術語「雜脂族」係指雜烷基、雜烯基、雜炔基及雜環基。

【0019】 術語「烷基」係指具有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基的基團(「C_{1-10}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至9個碳原子(「C_{1-9}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C_{1-7}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3) (例如正丙基、異丙基)、丁基(C_4) (例如正丁基、三級丁基、二級丁基、異丁基)、戊基(pentyl) (C_5) (例如正戊基、3-戊基、戊基(amyl)、新戊基、3-甲基-2-丁基、三級戊基)及己基(C_6) (例如正己基)。烷基之其他實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似者。除非另外規定，否則烷基各獨立地為未經取代的(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基(例如鹵素，諸如F)取代的(「經取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基為未經取代之C_{1-10}烷基(諸如未經取代之C_{1-6}烷基，例如-CH_3 (Me)、

未經取代之乙基(Et)、未經取代之丙基(Pr，例如未經取代之正丙基(n-Pr)、未經取代之異丙基(i-Pr))、未經取代之丁基(Bu，例如未經取代之正丁基(n-Bu)、未經取代之三級丁基(tert-Bu或t-Bu)、未經取代之二級丁基(sec-Bu)、未經取代之異丁基(i-Bu))。在某些實施例中，烷基為經取代之C_{1-10}烷基(諸如經取代之C_{1-6}烷基，例如-CF_3、Bn)。

【0020】 術語「鹵烷基」為經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經鹵素(例如氟、溴、氯或碘)置換。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至8個碳原子(「C_{1-8}鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至6個碳原子(「C_{1-6}鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至4個碳原子(「C_{1-4}鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至3個碳原子(「C_{1-3}鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至2個碳原子(「C_{1-2}鹵烷基」)。鹵烷基之實例包括-CHF_2、-CH_2F、-CF_3、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-$CF_2CF_2CF_3$、-CCl_3、-$CFCl_2$、-CF_2Cl及其類似者。

【0021】 術語「烷氧基」係指如本文所定義之烷基，其經由氧原子與母體分子部分連接。在一些實施例中，烷氧基部分具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷氧基」)。在一些實施例中，烷氧基部分具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷氧基」)。在一些實施例中，烷氧基部分具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷氧基」)。在一些實施例中，烷氧基部分具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷氧基」)。在一些實施例中，烷氧基部分具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷氧基」)。烷氧基之代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基及三級丁氧基。

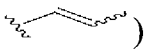
【0022】 術語「烷氧基烷基」為經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經如本文所定義之烷氧基置換。在一些實施例中，烷氧基烷基部

分具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷氧基烷基」)。在一些實施例中，烷氧基烷基部分具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷氧基烷基」)。在一些實施例中，烷氧基烷基部分具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷氧基烷基」)。在一些實施例中，烷氧基烷基部分具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷氧基烷基」)。在一些實施例中，烷氧基烷基部分具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷氧基烷基」)。

【0023】 術語「雜烷基」係指進一步包括至少一個選自氧、氮或硫之雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)的烷基，該雜原子位於母鏈內(亦即，插入相鄰碳原子之間)及/或位於母鏈之一或多個末端位置處。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至20個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-20}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至18個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-18}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至16個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-16}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至14個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-14}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至12個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-12}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至10個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-10}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至8個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-8}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至6個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-6}烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至4個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-4}烷基」」)。在某些實施例中，雜烷基係指在母鏈內具有1至3個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-3}烷基」」)。在某些實施例中，雜

烷基係指在母鏈內具有1至2個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_1烷基」)。在一些實施例中，本文所定義之雜烷基為母鏈內具有1或多個雜原子及至少一個不飽和碳(諸如羰基)的部分不飽和基團。舉例而言，雜烷基可在其母鏈中包含醯胺或酯官能基，以使得一或多個碳原子為不飽和羰基。除非另外規定，否則雜烷基各獨立地為未經取代的(「未經取代之雜烷基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之雜烷基」)。在某些實施例中，雜烷基為未經取代之雜C_{1-20}烷基。在某些實施例中，雜烷基為未經取代之雜C_{1-10}烷基。在某些實施例中，雜烷基為經取代之雜C_{1-20}烷基。在某些實施例中，雜烷基為未經取代之雜C_{1-10}烷基。

【0024】 術語「烯基」係指具有2至10個碳原子及一或多個碳-碳雙鍵(例如1、2、3或4個雙鍵)之直鏈或分支鏈烴基的基團。在一些實施例中，烯基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C_2烯基」)。一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在2-丁烯基中)或末端(諸如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及其類似者。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及其類似者。烯基之其他實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯

基(C_8)及其類似者。除非另外規定，否則烯基各獨立地為未經取代的(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基為未經取代之C_{2-10}烯基。在某些實施例中，烯基為經取代之C_{2-10}烯基。在烯基中，未指定立體化學之C=C雙鍵(例如-$CH=CHCH_3$或 )可為(E)或(Z)雙鍵。

【0025】 術語「雜烯基」係指進一步包括至少一個選自氧、氮或硫之雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)的烯基，該等雜原子位於母鏈內(亦即，插入相鄰碳原子之間)及/或位於母鏈之一或多個末端位置處。在某些實施例中，雜烯基係指母鏈內具有2至10個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子的基團(「雜C_{2-10}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至9個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-9}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至8個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-8}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至7個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-7}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-6}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至5個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-5}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至4個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-4}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至3個碳原子、至少一個雙鍵及1個雜原子(「雜C_{2-3}烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在母鏈內具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-6}烯基」)。除非另外規定，否則雜烯基各獨立地為未經取代的(「未經取代之雜烯基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之雜烯基」)。在某些

實施例中，雜烯基為未經取代之雜C_{2-10}烯基。在某些實施例中，雜烯基為經取代之雜C_{2-10}烯基。

【0026】 術語「炔基」係指具有2至10個碳原子及一或多個碳-碳參鍵(例如1、2、3或4個參鍵)之直鏈或分支鏈烴基的基團(「C_{2-10}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「C_2炔基」)。一或多個碳-碳參鍵可在內部(諸如在2-丁炔基中)或末端(諸如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基之實例包括但不限於乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)及其類似者。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)及其類似者。炔基之其他實例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)及其類似者。除非另外規定，否則炔基各獨立地為未經取代的(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基為未經取代之C_{2-10}炔基。在某些實施例中，炔基為經取代之C_{2-10}炔基。

【0027】 術語「雜炔基」係指進一步包括至少一個選自氧、氮或硫之雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)的炔基，該等雜原子位於母鏈內(亦即，插入相鄰碳原子之間)及/或位於母鏈之一或多個末端位置處。在某些實施例中，雜炔基係指母鏈內具有2至10個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子的基團(「雜C_{2-10}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內

具有2至9個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-9}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至8個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-8}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至7個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-7}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至6個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C_{2-6}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至5個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-5}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至4個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-4}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至3個碳原子、至少一個參鍵及1個雜原子(「雜C_{2-3}炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在母鏈內具有2至6個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C_{2-6}炔基」)。除非另外規定，否則雜炔基各獨立地為未經取代的(「未經取代之雜炔基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之雜炔基」)。在某些實施例中，雜炔基為未經取代之雜C_{2-10}炔基。在某些實施例中，雜炔基為經取代之雜C_{2-10}炔基。

【0028】 術語「碳環基」或「碳環」係指非芳族環系統中具有3至14個環碳原子(「C_{3-14}」碳環基)及零個雜原子的非芳族環烴基之基團。在一些實施例中，碳環基具有3至10個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至7個環碳原子(「C_{3-7}」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有4至6個環碳原子(「C_{4-6}」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳

原子(「C_{5-10}」碳環基)。例示性C_{3-6}碳環基包括但不限於環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及其類似者。例示性C_{3-8}碳環基包括但不限於前述C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及其類似者。例示性C_{3-10}碳環基包括但不限於前述C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1H-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及其類似者。如前述實例說明，在某些實施例中，碳環基為單環(「單環碳環基」)或多環(例如，含有稠合、橋聯或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」))或三環系統(「三環碳環基」)且可為飽和的或可含有一或多個碳-碳雙鍵或參鍵。「碳環基」亦包括其中如上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點在碳環基環上，且在此類情況下，碳數繼續指示碳環系統中之碳數。除非另外規定，否則碳環基各獨立地為未經取代的(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基為未經取代之C_{3-14}碳環基。在某些實施例中，碳環基為經取代之C_{3-14}碳環基。

【0029】 在一些實施例中，「碳環基」為具有3至14個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-14}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至10個環碳原子(「C_{3-10}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有4至6個環碳原子(「C_{4-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}環烷

基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}環烷基」)。C_{5-6}環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_6)。C_{3-6}環烷基之實例包括前述C_{5-6}環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8}環烷基之實例包括前述C_{3-6}環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另外規定，否則環烷基各獨立地為未經取代的(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之C_{3-14}環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之C_{3-14}環烷基。

【0030】 術語「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3至14員非芳族環系統的基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「3-14員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，在價數准許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或多環(例如，稠合、橋聯或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)或三環系統(「三環雜環基」))，且可為飽和的或可含有一或多個碳-碳雙鍵或參鍵。雜環基多環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合的環系統，其中連接點在碳環基或雜環基環上，或其中如上文所定義之雜環基與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點在雜環基環上，且在此類情況下，環成員之數目繼續指示雜環基環系統中之環成員之數目。除非另外規定，否則雜環基各獨立地為未經取代的(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之3-14員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之3-14員雜環基。

【0031】 在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原

子之5-10員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-8員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜環基」)。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0032】 含有1個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮丙啶基、環氧乙烷基及硫雜環丙烷基。含有1個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有1個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷基及二硫雜環戊烷基。含有3個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有1個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及硫雜環己烷基(thianyl)。含有2個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌咔基、味啉基、二硫雜環己烷基及二噁烷基。含有3個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三咔基。含有1個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有1個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。例示性雙環雜環基包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、四氫苯并

噻吩基、四氫苯并呋喃基、四氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吲烯基、八氫異吲烯基、十氫嗪啶基、十氫-1,8-嗪啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吲烷基、吲烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮呯基、1,4,5,7-四氫哌喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]哌喃基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-嗪啶基及其類似者。

【0033】 術語「芳基」係指單環或多環(例如雙環或三環) 4n+2芳族環系統(例如環陣列中共有6、10或14個π電子)之基團，該芳族環系統中提供有6-14個環碳原子及零個雜原子(「C_{6-14}芳基」)。在一些實施例中，芳基具有6個環碳原子(「C_6芳基」；例如，苯基)。在一些實施例中，芳基具有10個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有14個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如，蒽基)。「芳基」亦包括其中如上文所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點在芳基環上，且在此類情況下，碳原子數繼續指示芳基環系統中之碳原子數。除非另外規定，否則芳基各獨立地為未經取代的(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之C_{6-14}芳基。

【0034】 「芳基烷基」為「烷基」之子集且係指經芳基取代之烷

基，其中連接點在烷基部分上。

【0035】 術語「雜芳基」係指5-14員單環或多環(例如雙環、三環)4n+2芳族環系統(例如環狀陣列中共有6、10或14個π電子)之基團，該芳族環系統中提供有環碳原子及1-4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-14員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，價數准許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基多環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括如上文所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接點在雜芳基環上，且在此類情況下，環成員的數目繼續指示雜芳基環系統中環成員之數目。「雜芳基」亦包括其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此類情況下，環成員的數目指示稠合多環(芳基/雜芳基)環系統中之環成員的數目。其中一個環不含雜原子之多環雜芳基(例如吲哚基、喹啉基、咔唑基及其類似者)，連接點可在任一環上，亦即攜帶雜原子之環(例如2-吲哚基)或不含雜原子之環(例如5-吲哚基)。

【0036】 在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳族環系統中之環碳原子及1-4個環雜原子之5-10員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為5-8員芳族環系統，該芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳族環系統中之環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜芳基」)。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施

例中，5-6員雜芳基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外規定，否則雜芳基各獨立地為未經取代的(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代的(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之5-14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之5-14員雜芳基。

【0037】 含有1個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及苯硫基。含有2個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有3個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有4個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於四唑基。含有1個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有2個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於嗒哄基、嘧啶基及吡哄基。含有3或4個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括但不限於三哄基及四哄基。含有1個雜原子之例示性7員雜芳基包括但不限於氮呯基、噁呯基及噻呯基。例示性5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲咔基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳基包括但不限於嗪啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、喹噁啉基、呔哄基及喹唑啉基。例示性三環雜芳基包括但不限於啡啶基、二苯并呋喃基、咔唑基、吖啶基、啡噻哄基、啡噁哄基及啡哄基。

【0038】 「雜芳基烷基」為「烷基」之子集且係指經雜芳基取代的烷基，其中連接點位於烷基部分上。

【0039】 術語「不飽和鍵」係指雙鍵或參鍵。

【0040】 術語「不飽和」或「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之部分。

【0041】 術語「飽和」係指不含雙鍵或參鍵之部分，亦即該部分僅含有單鍵。

【0042】 基團附有前綴「伸」表示該基團為二價部分，例如伸烷基為烷基之二價部分，伸烯基為烯基之二價部分，伸炔基為炔基之二價部分，伸雜烷基為雜烷基之二價部分，伸雜烯基為雜烯基之二價部分，伸雜炔基為雜炔基之二價部分，伸碳環基為碳環基之二價部分，伸雜環基為雜環基之二價部分，伸芳基為芳基之二價部分，且伸雜芳基為雜芳基之二價部分。

【0043】 除非另外明確提供，否則基團視情況經取代。術語「視情況經取代」係指經取代或未經取代。在某些實施例中，烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代。「視情況經取代」係指可以經取代或未經取代之基團(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之雜烷基、「經取代」或「未經取代」之雜烯基、「經取代」或「未經取代」之雜炔基、「經取代」或「未經取代」之碳環基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基，或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」意謂至少一個存在於基團上之氫經可容許的取代基置換，例如，在取代之後產生穩定化合物之取代基，例如，不藉由諸如重排、環化、消除或其他反應自發地經歷轉化之化合物。

除非另外指示，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置具有取代基，且當任何既定結構中之超過一個位置經取代時，取代基在各位置相同或不同。考慮術語「經取代」包括經有機化合物的所有可容許的取代基取代，且包括引起形成穩定化合物的本文所描述之任何取代基。本發明涵蓋任何及所有此類組合以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數且引起形成穩定部分之如本文所描述之任何適合取代基。本發明並不意欲以任何方式受本文所描述之例示性取代基限制。

【0044】 當經取代時，例示性碳原子取代基包括但不限於：鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{aa}$、$-ON(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、$-SR^{aa}$、$-SSR^{cc}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2H$、-CHO、$-C(OR^{cc})_3$、$-CO_2R^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$-NR^{bb}CO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-SO_2N(R^{bb})_2$、$-SO_2R^{aa}$、$-SO_2OR^{aa}$、$-OSO_2R^{aa}$、$-S(=O)R^{aa}$、$-OS(=O)R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=S)SR^{aa}$、$-SC(=S)SR^{aa}$、$-SC(=O)SR^{aa}$、$-OC(=O)SR^{aa}$、$-SC(=O)OR^{aa}$、$-SC(=O)R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-OP(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$、$-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$、$-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、-

$P(OR^{cc})_3^+X^-$、$-P(R^{cc})_4$、$-P(OR^{cc})_4$、$-OP(R^{cc})_2$、$-OP(R^{cc})_3^+X^-$、$-OP(OR^{cc})_2$、$-OP(OR^{cc})_3^+X^-$、$-OP(R^{cc})_4$、$-OP(OR^{cc})_4$、$-B(R^{aa})_2$、$-B(OR^{cc})_2$、$-BR^{aa}(OR^{cc})$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；其中X^-為相對離子；

或碳原子上的兩個孿位氫經基團=O、=S、$=NN(R^{bb})_2$、$=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、$=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、$=NR^{bb}$或$=NOR^{cc}$置換；

R^{aa}各獨立地選自C_{1-10}烷基、C_{1-10}全鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或兩個R^{aa}基團連接而形成3-14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{bb}各獨立地選自氫、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或兩個R^{bb}基團連接而形成3-

14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；其中X^-為相對離子；

R^{cc}各獨立地選自氫、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或兩個R^{cc}基團連接而形成3-14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{dd}各獨立地選自鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)(OR^{ee})_2$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$全鹵烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、雜$C_{1-6}$烷基、雜$C_{2-6}$烯基、雜$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳環基、3-10員雜環基、$C_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個鄰位R^{dd}取代基可連接而形成=O或=S；其中X^-

為相對離子；

R^{ee}各獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}全鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、雜C_{1-6}烷基、雜C_{2-6}烯基、雜C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3-10員雜環基及3-10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；

R^{ff}各獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、雜C_{1-6}烷基、雜C_{2-6}烯基、雜C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、3-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，或兩個R^{ff}基團連接而形成3-10員雜環基或5-10員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；及

R^{gg}各獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-ON(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_3^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$烷基$)_2^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$烷基$)^+X^-$、$-NH_3^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$烷基$)$、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、$-SS(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(=NH)NH(C_{1-6}$烷基$)$、-

$OC(=NH)NH_2$、-$NHC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$NHC(=NH)NH_2$、-$NHSO_2(C_{1-6}$烷基)、-$SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$SO_2NH(C_{1-6}$烷基)、-SO_2NH_2、-$SO_2(C_{1-6}$烷基)、-$SO_2O(C_{1-6}$烷基)、-$OSO_2(C_{1-6}$烷基)、-$SO(C_{1-6}$烷基)、-$Si(C_{1-6}$烷基$)_3$、-$OSi(C_{1-6}$烷基$)_3$ -$C(=S)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$C(=S)NH(C_{1-6}$烷基)、$C(=S)NH_2$、-$C(=O)S(C_{1-6}$烷基)、-$C(=S)SC_{1-6}$烷基、-$SC(=S)SC_{1-6}$烷基、-$P(=O)(OC_{1-6}$烷基$)_2$、-$P(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$OP(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$OP(=O)(OC_{1-6}$烷基$)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、雜C_{1-6}烷基、雜C_{2-6}烯基、雜C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3-10員雜環基、5-10員雜芳基；或兩個孿位R^{gg}取代基可連接而形成=O或=S；其中X^-為相對離子。

【0045】術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(氟基、-F)、氯(氯基、-Cl)、溴(溴基、-Br)或碘(碘基，-I)。

【0046】術語「羥基(hydroxyl/hydroxy)」係指基團-OH。術語「經取代之羥基(substituted hydroxyl/substituted hydroxyl)」擴展地係指其中直接連接至母體分子之氧原子經除氫外之基團取代的羥基，且包括選自以下的基團：-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$OC(=O)SR^{aa}$、-$OC(=O)R^{aa}$、-OCO_2R^{aa}、-$OC(=O)N(R^{bb})_2$、-$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$OS(=O)R^{aa}$、-OSO_2R^{aa}、-$OSi(R^{aa})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3{}^+X^-$、-$OP(OR^{cc})_2$、-$OP(OR^{cc})_3{}^+X^-$、-$OP(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(OR^{cc})_2$及-$OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$，其中X^-、R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。

【0047】術語「胺基」係指基團-NH_2。術語「經取代之胺基」擴展地係指單取代之胺基、二取代之胺基或三取代之胺基。在某些實施例中，

「經取代之胺基」為單取代之胺基或二取代之胺基。

【0048】 術語「單取代之胺基」係指其中直接連接至母體分子之氮原子經一個氫及一個除氫外之基團取代的胺基，且包括選自以下的基團：-NH(R^{bb}) 、 -NHC(=O)R^{aa} 、 -NHCO_2R^{aa} 、 -NHC(=O)N(R^{bb})$_2$ 、 -NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})$_2$ 、 -NHSO_2R^{aa} 、 -NHP(=O)(OR^{cc})$_2$ 及 -NHP(=O)(N(R^{bb})$_2$)$_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義，且其中基團-NH(R^{bb})之R^{bb}不為氫。

【0049】 術語「二取代之胺基」係指其中直接連接至母體分子之氮原子經兩個除氫外之基團取代的胺基，且包括選自以下的基團：-N(R^{bb})$_2$ 、 -NR^{bb}C(=O)R^{aa} 、 -NR^{bb}CO_2R^{aa} 、 -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})$_2$ 、 -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})$_2$ 、 -NR^{bb}SO_2R^{aa} 、 -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})$_2$ 及 -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})$_2$)$_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義，其限制條件為直接連接至母體分子之氮原子未經氫取代。

【0050】 術語「三取代之胺基」係指其中直接連接至母體分子之氮原子經三個基團取代的胺基，且包括選自以下的基團：-N(R^{bb})$_3$及-N(R^{bb})$_3^+X^-$，其中R^{bb}及X^-如本文所定義。

【0051】 術語「磺醯基」係指選自以下之基團：-SO_2N(R^{bb})$_2$、-SO_2R^{aa}及-SO_2OR^{aa}，其中R^{aa}及R^{bb}如本文所定義。

【0052】 術語「亞磺醯基」係指基團-S(=O)R^{aa}，其中R^{aa}如本文所定義。

【0053】 術語「醯基」係指具有以下通式之基團：-C(=O)R^{X1}、-C(=O)OR^{X1} 、 -C(=O)-O-C(=O)R^{X1} 、 -C(=O)SR^{X1} 、 -C(=O)N(R^{X1})$_2$ 、 -C(=S)R^{X1} 、 -C(=S)N(R^{X1})$_2$ 、 -C(=S)O(R^{X1}) 、 -C(=S)S(R^{X1}) 、 -

$C(=NR^{X1})R^{X1}$、$-C(=NR^{X1})OR^{X1}$、$-C(=NR^{X1})SR^{X1}$或$-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$，其中R^{X1}為氫；鹵素；經取代或未經取代之羥基；經取代或未經取代之硫醇基；經取代或未經取代之胺基；經取代或未經取代之醯基；環狀或非環狀、經取代或未經取代之分支鏈或未分支鏈脂族基；環狀或非環狀、經取代或未經取代之分支鏈或未分支鏈雜脂族基；環狀或非環狀、經取代或未經取代之分支鏈或未分支鏈烷基；環狀或非環狀、經取代或未經取代之分支鏈或未分支鏈烯基；經取代或未經取代之炔基；經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、脂族氧基、雜脂族氧基、烷基氧基、雜烷基氧基、芳氧基、雜芳基氧基、脂族硫醇基、雜脂族硫醇基、烷基硫醇基、雜烷基硫醇基、芳基硫醇基、雜芳基硫醇基、單或二脂族胺基、單或二雜脂族胺基、單或二烷基胺基、單或二雜烷基胺基、單或二芳基胺基或單或二雜芳基胺基；或兩個R^{X1}基團一起形成5至6員雜環。例示性醯基包括醛(-CHO)、羧酸($-CO_2H$)、酮、醯基鹵、酯、醯胺、亞胺、碳酸酯、胺基甲酸酯及脲。醯基取代基包括但不限於引起形成穩定部分之本文所描述之任何取代基(例如脂族基、烷基、烯基、炔基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、醯基、側氧基、亞胺基、硫酮基、氰基、異氰基、胺基、疊氮基、硝基、羥基、硫醇基、鹵基、脂族胺基、雜脂族胺基、烷基胺基、雜烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、烷芳基、芳基烷基、脂族氧基、雜脂族氧基、烷基氧基、雜烷基氧基、芳氧基、雜芳基氧基、脂族硫醇基、雜脂族硫醇基、烷基硫醇基、雜烷基硫醇基、芳基硫醇基、雜芳基硫醇基、醯氧基及其類似者，其各自可或可未進一步經取代)。

【0054】 術語「側氧基」係指基團=O，且術語「硫酮基」係指基團=S。

【0055】 價數准許時，氮原子可以經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。例示性氮原子取代基包括但不限於氫、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或連接至N原子之兩個R^{cc}基團連接而形成3-14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。

【0056】 在某些實施例中，存在於氮原子上之取代基為氮保護基(在本文中亦被稱作「胺基保護基」)。氮保護基包括但不限於-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基(例如芳烷基、雜芳烷基)、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。氮保護基為此項技術中已熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*,

T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0057】 舉例而言，氮保護基，諸如醯胺基(例如，-C(=O)R^{aa})，包括但不限於甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶醯胺、3-吡啶基甲醯胺、N-苯甲醯基苯丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、對苯基苯甲醯胺、鄰硝基苯基乙醯胺、鄰硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(N'-二硫苯甲氧基醯胺基)乙醯胺、3-(對羥苯基)丙醯胺、3-(鄰硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰苯基偶氮基苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰硝基桂皮醯胺、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、鄰硝基苯甲醯胺及鄰(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯胺。

【0058】 氮保護基，諸如胺基甲酸酯基(例如-C(=O)OR^{aa})，包括但不限於胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸9-(2-磺基)芴基甲酯、胺基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲酯、胺基甲酸2,7-二-三級丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、胺基甲酸4-甲氧基苯甲醯甲酯(Phenoc)、胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(Teoc)、胺基甲酸2-苯乙酯(hZ)、胺基甲酸1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-鹵基乙酯、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、胺基甲酸1-甲基-1-(4-聯苯基)乙酯(Bpoc)、胺基甲酸1-(3,5-二-三級丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、胺基甲酸2-(2'-及4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、胺基甲酸2-(N,N-二環己基甲醯胺基)乙酯、胺基甲酸三級丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸1-金剛烷酯(Adoc)、胺

基甲酸乙烯酯(Voc)、胺基甲酸烯丙酯(Alloc)、胺基甲酸1-異丙基烯丙酯(Ipaoc)、胺基甲酸苯烯丙酯(Coc)、胺基甲酸4-硝基桂皮酯(Noc)、胺基甲酸8-喹啉酯、胺基甲酸N-羥基哌啶酯、胺基甲酸烷基二硫基酯、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、胺基甲酸對甲氧基苯甲酯(Moz)、胺基甲酸對硝基苯甲酯、胺基甲酸對溴苯甲酯、胺基甲酸對氯苯甲酯、胺基甲酸2,4-二氯苯甲酯、胺基甲酸4-甲基亞磺醯基苯甲酯(Msz)、胺基甲酸9-蒽基甲酯、胺基甲酸二苯甲酯、胺基甲酸2-甲基硫乙酯、胺基甲酸2-甲基磺醯基乙酯、胺基甲酸2-(對甲苯磺醯基)乙酯、胺基甲酸[2-(1,3-二硫雜環己烷基)]甲酯(Dmoc)、胺基甲酸4-甲基苯硫酯(Mtpc)、胺基甲酸2,4-二甲基噻吩酯(Bmpc)、胺基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc)、胺基甲酸2-三苯基磷鎓基異丙酯(Ppoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、胺基甲酸間氯-對醯氧基苯甲酯、胺基甲酸對-(二羥基氧硼基)苯甲酯、胺基甲酸5-苯并異噁唑基甲酯、胺基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、胺基甲酸間硝基苯酯、胺基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、胺基甲酸鄰硝基苯甲酯、胺基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、胺基甲酸苯基(鄰硝基苯基)甲酯、胺基甲酸三級戊酯、硫胺基甲酸S-苯甲酯、胺基甲酸對氰基苯甲酯、胺基甲酸環丁酯、胺基甲酸環己酯、胺基甲酸環戊酯、胺基甲酸環丙基甲酯、胺基甲酸對癸氧基苯甲酯、胺基甲酸2,2-二甲氧基醯基乙烯酯、胺基甲酸鄰(N,N-二甲基甲醯胺基)苯甲酯、胺基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲醯胺基)丙酯、胺基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、胺基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、胺基甲酸2-呋喃基甲酯、胺基甲酸2-碘乙酯、胺基甲酸異菸酯、胺基甲酸異丁酯、胺基甲酸異菸鹼酯、胺基甲酸對(對'-甲氧基苯基偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸1-甲基環丁酯、胺基甲酸1-甲基環己酯、胺基甲酸1-甲基-1-環丙基甲酯、胺基

甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(對苯基偶氮基苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-苯乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(4吡啶基)乙酯、胺基甲酸苯酯、胺基甲酸對(苯偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸2,4,6-三-三級丁基苯酯、胺基甲酸4-(三甲基銨)苯甲酯及胺基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯。

【0059】 氮保護基，諸如磺醯胺基(例如，$-S(=O)_2R^{aa}$)，包括但不限於對甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-磺醯胺(Pmc)、甲烷磺醯胺(Ms)、β-三甲基矽烷基乙磺醯胺(SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBS)、苯甲基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺及苯甲醯甲基磺醯胺。

【0060】 其他氮保護基包括但不限於啡噻吩基-(10)-醯基衍生物、N'-對甲苯磺醯基胺醯基衍生物、N'-苯基胺基硫代醯基衍生物、N-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-鄰苯二甲醯亞胺、N-二硫雜丁二醯亞胺(Dts)、N-2,3-二苯基順丁烯二醯亞胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二矽烷基氮雜環戊烷加成物(STABASE)、5-取代之1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、5-取代之1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、1-取代之3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙醯氧基丙胺、N-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并環庚胺、N-三苯

基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亞甲基胺、N-二茂鐵基甲胺基(Fcm)、N-2-吡啶甲基胺基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亞甲基胺、N-苯亞甲基胺、N-對甲氧基苯亞甲基胺、N-二苯基亞甲基胺、N-[(2-吡啶基)苯基]亞甲基胺、N-(N',N'-二甲胺基亞甲基)胺、N,N'-亞異丙基二胺、N-對硝基苯亞甲基胺、N-亞柳基胺、N-5-氯亞柳基胺、N-(5-氯-2-羥苯基)苯基亞甲基胺、N-亞環己基胺、N-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五醯基鉻-或鎢)醯基]胺、N-銅螯合劑、N-鋅螯合劑、N-硝基胺、N-亞硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦醯胺(Dpp)、二甲基硫基膦醯胺(Mpt)、二苯基硫基膦醯胺(Ppt)、胺基磷酸二烷酯、胺基磷酸二苯甲酯、胺基磷酸二苯酯、苯亞磺醯胺、鄰硝基苯亞磺醯胺(Nps)、2,4-二硝基苯亞磺醯胺、五氯苯亞磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺、三苯基甲基亞磺醯胺及3-硝基吡啶亞磺醯胺(Npys)。在某些實施例中，氮保護基為苯甲基(Bn)、三級丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、三氟乙醯基、三苯甲基、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧苯基(PMP)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、三苯甲基(Tr)、甲苯磺醯基(Ts)、溴苯磺醯基(Bs)、硝基苯磺醯基(Ns)、甲磺醯基(Ms)、三氟甲磺醯基(Tf)或丹醯基(Ds)。

【0061】在某些實施例中，存在於氧原子上之取代基為氧保護基(在本文中亦被稱作「羥基保護基」)。氧保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、-

SO_2R^{aa}、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$，其中X^-、R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。氧保護基為此項技術中已熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0062】 例示性氧保護基包括但不限於甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙基、甲硫基甲基(MTM)、三級丁基硫甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、對甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、鄰甲氧基苯酚甲基(GUM)、三級丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫哌喃基(THP)、3-溴四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫哌喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫硫哌喃基、4-甲氧基四氫硫哌喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲醇苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基氧硒基)乙基、三級丁基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基(Bn)、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基、對苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧離子基、二苯甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚

基、三苯甲基、α-萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧苯基)苯基甲基、三(對甲氧苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲基氧基苯基)二苯甲基、4,4′,4″-三(4,5-二氯苯二甲醯亞胺基苯基)甲基、4,4′,4″-三(菊芋糖基氧基苯基)甲基、4,4′,4″-三(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4′,4″-二甲氧苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧苯基)-1′-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吖基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基、苯并異噻唑基S,S-二氧離子基、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基三級己基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三級丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三苯甲基矽烷基、三-對二甲苯基矽烷基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、三級丁基甲氧苯基矽烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛)、特戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三甲苯酸酯)、碳酸甲酯、碳酸9-芴基甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯磺醯基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)乙酯(Peoc)、碳酸異丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸三級丁酯(BOC或Boc)、碳酸對硝基苯酯、碳酸苯甲酯、碳酸對甲氧基苯甲酯、碳酸3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸鄰硝基苯甲酯、碳酸對硝基苯甲酯、硫代碳酸S-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-

疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧基醯基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二胺基磷酸烷酯、N-苯基胺基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基膦基亞硫醯基、2,4-二硝基苯基亞磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯(methanesulfonate/mesylate)、苯甲基磺酸根及甲苯磺酸酯(Ts)。在某些實施例中，氧保護基為矽烷基。在某些實施例中，氧保護基為三級丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三級丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、三苯基矽烷基(TPS)、三乙基矽烷基(TES)、三甲基矽烷基(TMS)、三異丙基矽氧基甲基(TOM)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、碳酸烯丙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-三甲基矽烷基乙酯、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、2-甲氧基-2-丙基(MOP)、2,2,2-三氯乙氧基乙基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、甲硫基甲基(MTM)、四氫哌喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、對甲氧苯基(PMP)、三苯甲基(Tr)、甲氧基三苯甲基(MMT)、二甲氧基三苯甲基(DMT)、烯丙基、對甲氧基苯甲基(PMB)、三級丁基、苯甲基(Bn)、烯丙基或特戊醯基(Piv)。

【0063】 在某些實施例中，存在於硫原子上之取代基為硫保護基(亦稱為「硫醇保護基」)。硫保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、-

$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。硫保護基為此項技術中已熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該文獻以引用之方式併入本文中。在某些實施例中，硫保護基為乙醯胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶次磺醯基、2-吡啶-次磺醯基或三苯甲基。

【0064】「相對離子」或「陰離子相對離子」為與帶正電基團結合的帶負電基團以便維持電子電中性。陰離子相對離子可為單價的(亦即，包括一個形式負電荷)。陰離子相對離子亦可為多價的(亦即，包括超過一個形式負電荷)，諸如二價或三價。例示性相對離子包括鹵離子(例如F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HCO_3^-、HSO_4^-、磺酸鹽離子(例如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、10-樟腦磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1-磺酸-5-磺酸鹽、乙-1-磺酸-2-磺酸鹽及其類似者)、羧酸根離子(例如乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羥乙酸根、葡糖酸根及其類似者)、BF_4^-、PF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-、$B[3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$、$B(C_6F_5)_4^-$、$BPh_4^-$、$Al(OC(CF_3)_3)_4^-$及碳硼烷陰離子(例如$CB_{11}H_{12}^-$或$(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)。可為多價之例示性相對離子包括$CO_3^{2-}$、$HPO_4^{2-}$、$PO_4^{3-}$、$B_4O_7^{2-}$、$SO_4^{2-}$、$S_2O_3^{2-}$、羧酸根陰離子(例如酒石酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、丁二酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、柳酸根、鄰苯二甲酸根、天冬胺酸根、

麩胺酸根及其類似者)及碳硼烷。

【0065】「脫離基」(LG)為涉及在異質鍵裂解中原子或分子片段脫離一對電子之技術理解術語，其中分子片段為陰離子或中性分子。如本文所用，脫離基可為能夠由親核試劑移位之原子或基團。參見例如Smith, March Advanced Organic Chemistry第6版(501-502)。例示性脫離基包括但不限於鹵基(例如氟、氯、溴、碘)及活化的經取代之羥基(例如-$OC(=O)SR^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-OS(=O)R^{aa}$、$-OSO_2R^{aa}$、$-OP(R^{cc})_2$、$-OP(R^{cc})_3$、$-OP(=O)_2R^{aa}$、$-OP(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(OR^{cc})_2$、$-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$及$-OP(=O)(NR^{bb})_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義)。合適的脫離基之其他實例包括但不限於鹵素烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷磺醯基氧基、芳磺醯基氧基、烷基-羰氧基(例如乙醯氧基)、芳基羰氧基、芳氧基、甲氧基、*N*,*O*-二甲基羥基胺基、匹克基(pixyl)及鹵基甲酸酯。在一些實施例中，脫離基為磺酸酯，諸如甲苯磺酸酯(toluenesulfonate/tosylate，-OTs)、甲磺酸酯(methanesulfonate/mesylate，-OMs)、對溴苯磺醯氧基(溴苯磺酸酯，-OBs)、$-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$(九氟丁磺酸酯，-ONf)或三氟甲烷磺酸酯(trifluoromethanesulfonate/triflate，-OTf)。在一些實施例中，脫離基為溴苯磺酸酯，諸如對溴苯磺醯氧基。在一些實施例中，脫離基為硝基苯磺酸酯，諸如2-硝基苯磺醯基氧基。在一些實施例中，脫離基為含磺酸酯之基團。在一些實施例中，脫離基為甲苯磺酸酯基團。在一些實施例中，脫離基為氧化膦(例如在光延(Mitsunobu)反應期間形成)或內部脫離基，諸如環氧化物或環狀硫酸酯。脫離基之其他非限制性實例為水、氨、醇、醚

部分、硫醚部分、鹵化鋅、鎂部分、重氮鹽及銅部分。

【0066】 此等及其他例示性取代基更詳細地描述於實施方式、實例及申請專利範圍中。本發明並不意欲以任何方式受以上例示性清單之取代基限制。

其他定義

【0067】 以下定義為本申請案中所用的較一般術語。

【0068】 如本文所用，術語「鹽」係指任何及所有鹽，且涵蓋醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷的範疇內，適用於與人類及/或動物之組織接觸接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理的效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽的實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成的鹽，或藉由使用此項技術中已知之其他方法(諸如離子交換)形成的鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳

酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸酯、軟脂酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似者。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及$N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之胺陽離子。

【0070】 術語「溶劑合物」係指化合物或其鹽與溶劑結合(通常藉由溶劑分解反應來結合)之形式。此物理性結合可包括氫鍵。習知溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚及其類似者。本文所描述之化合物可以例如結晶形式製備且可以溶劑化。合適的溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

【0071】 術語「水合物」係指與水分子結合之化合物。通常，包含於化合物之水合物中的水分子之數目與水合物中之化合物分子之數目呈確切比率。因此，化合物之水合物可例如由通式$R\cdot x\ H_2O$表示，其中R為化合物，且x為大於0之數值。既定化合物可形成超過一種類型之水合物，包括例如單水合物(x為1)、更低級水合物(x為大於0且小於1之數值，例如半

水合物(R·0.5 H_2O))及多水合物(x為大於1之數值，例如二水合物(R·2 H_2O)及六水合物(R·6 H_2O))。

【0072】 術語「互變異構物」或「互變異構」係指兩種或更多種可相互轉化的化合物，其由氫原子之至少一次形式遷移及價數之至少一次變化(例如單鍵變為雙鍵、參鍵變為單鍵，或反之亦然)產生。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。互變異構化(亦即提供互變異構對之反應)可由酸或鹼催化。例示性互變異構化包括酮-烯醇、醯胺-醯亞胺、內醯胺-內醯亞胺、烯胺-亞胺及烯胺-(不同的烯胺)互變異構化。

【0073】 亦應理解，具有相同分子式但在其原子之鍵結性質或順序或其原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構物」。在其原子空間排列方面不同之異構物稱為「立體異構物」。

【0074】 彼此不為鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」，且彼此為不可重疊鏡像之彼等立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵可在於其不對稱中心之絕對組態且依據Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)-異構物)。對掌性化合物可呈個別鏡像異構物形式或呈其混合物形式存在。含有相等比例之鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0075】 術語「多形體」係指化合物(或其鹽、水合物或溶劑合物)的結晶形式。許多化合物可採用多種不同晶體形式(亦即，不同多形體)。通常，此類不同結晶形式具有不同X射線繞射圖、紅外光譜，及/或一些或

所有特性可變化，諸如熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學特性、穩定性、溶解性及生物可利用性。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可使得一種晶體形式佔既定製劑主導。化合物之各種多形體可以藉由在不同條件下結晶來製備。

【0076】 術語「共晶」係指由至少兩種組分構成之結晶結構。在某些實施例中，共晶含有本發明化合物及一或多種其他組分，包括但不限於原子、離子、分子或溶劑分子。在某些實施例中，共晶含有本發明化合物及一或多種溶劑分子。在某些實施例中，共晶含有本發明化合物及一或多種酸或鹼。在某些實施例中，共晶含有本發明化合物及一或多種與該化合物相關之組分，包括但不限於該化合物之異構物、互變異構物、鹽、溶劑合物、水合物、合成前驅體、合成衍生物、片段或雜質。

【0077】 術語「前藥」係指具有藉由溶劑分解或在生理條件下移除之可裂解的基團以提供活體內為醫藥活性之本文所描述之化合物的化合物。此類實例包括但不限於膽鹼酯衍生物及其類似者、N-烷基味啉酯及其類似者。本文所描述之化合物之其他衍生物之酸及酸衍生物形式均具有活性，但酸敏感形式通常提供哺乳動物生物體中之溶解性、組織相容性或延緩釋放之優勢(參見Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, 第7-9、21-24頁, Elsevier, Amsterdam 1985)。前藥包括熟習此項技術者熟知之酸衍生物，諸如藉由母酸與適合醇反應製備之酯，或藉由母酸化合物與經取代或未經取代之胺反應製備之醯胺，或酸酐或混合酸酐。衍生自本文所描述之化合物上之酸性基團側鏈的簡單脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為特定前藥。在一些情況下，需要製備雙酯型前藥，諸如(醯氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。本文所描述之化合物之C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳

基、C_{7-12}取代之芳基及C_{7-12}芳基烷基酯可為較佳的。

【0078】 術語「組合物」及「調配物」可互換使用。

【0079】 術語「調節」意謂降低或抑制活性及/或增加或加強活性。舉例而言，調節葡糖腦苷脂酶活性意謂降低或抑制葡糖腦苷脂酶活性及/或增加或加強葡糖腦苷脂酶活性。可投與本文所揭示之化合物以調節葡糖腦苷脂酶活性，例如作為伴護蛋白或活化劑。

【0080】 考慮所投與之「個體」係指人類(亦即任何年齡組之男性或女性，例如兒科個體(例如嬰兒、兒童或青少年)或成人個體(例如年輕人、中年人或老年人))或非人類動物。在某些實施例中，非人類動物為哺乳動物(例如靈長類動物(例如石蟹獼猴或恆河猴)、商業相關哺乳動物(例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓或狗)或鳥類(例如商業相關鳥類，諸如雞、鴨、鵝或火雞))。在某些實施例中，非人類動物為魚類、爬蟲動物或兩棲動物。非人類動物可為處於任何發育階段之雄性或雌性。非人類動物可為基因轉殖動物或經基因工程改造之動物。術語「患者」係指需要治療疾病之人類個體。個體亦可為植物。在某些實施例中，植物為陸生植物。在某些實施例中，植物為非維管陸生植物。在某些實施例中，植物為維管陸生植物。在某些實施例中，植物為種子植物。在某些實施例中，植物為栽培植物。在某些實施例中，植物為雙子葉植物。在某些實施例中，植物為單子葉植物。在某些實施例中，植物為開花植物。在一些實施例中，植物為穀類植物，例如玉蜀黍、玉米、小麥、稻米、燕麥、大麥、黑麥或栗。在一些實施例中，植物為豆科植物，例如豆類植物，例如大豆植物。在一些實施例中，植物為樹或灌木。

【0081】 術語「生物樣品」係指包括以下之任何樣品：組織樣品(諸

如組織切片及組織之穿刺生檢)；細胞樣品(例如細胞學抹片(諸如子宮頸抹片(Pap smear)或血液抹片)或藉由顯微解剖獲得的細胞樣品)；完整生物體樣品(諸如酵母或細菌的樣品)；或細胞碎片、片段或細胞器(諸如藉由以離心或以其他方式溶解細胞及分離其組分而獲得)。生物樣品之其他實例包括血液、血清、尿液、精液、糞便物質、腦脊髓液、間質液、黏液、淚液、汗液、膿、生檢組織(例如，藉由外科生檢或穿刺生檢獲得)、乳頭抽出物、乳汁、陰道液、唾液、拭子(諸如，口腔拭子)或含有衍生自第一生物樣品之生物分子的任何材料。

【0082】 術語「投與(administer/administering/administration)」係指在個體體內或體表植入、吸收、攝取、注射、吸入或以其他方式引入本文所描述之化合物或其組合物。

【0083】 術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解或抑制本文所描述之疾病之進展。在一些實施例中，在已出現或已觀測到疾病之一或多種病徵或症狀之後可投與治療。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以延遲或預防復發。

【0084】 術語「病狀」、「疾病」及「病症」可互換使用。

【0085】 本文所描述之化合物的「有效量」係指足以引發所需生物反應的量。本文所描述之化合物的有效量可視諸如所需生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之病狀、投與模式以及個體之年齡及健康狀況之因素而變化。在某些實施例中，有效量為治療有效量。在某些實施例中，有效量為預防治療。在某些實施例中，有效量為單一劑量中本文所描述之化合物的量。在某些實施例中，有效量為多劑量中本文所描述之化合物的組合量。

【0086】 本文所描述之化合物的「治療有效量」為足以在病狀之治療中提供治療益處或足以延遲或使與病狀相關之一或多個症狀減至最小的量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合，在病狀之治療中提供治療效益之治療劑的量。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體療法，減少或避免病狀之症狀、病徵或病因，及/或增強另一種治療劑之治療功效的量。在某些實施例中，治療有效量為足夠GCase活化之量(例如GCase之酶活性增加至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少100%、至少150%、至少200%、至少250%、至少300%或至少500%)。在某些實施例中，治療有效量為足夠治療疾病或病症(例如神經病症)之量。在某些實施例中，治療有效量為足夠GCase活化且治療疾病或病症(例如神經病症)之量。

【0087】 本文所描述之化合物之「預防有效量」為足夠預防病狀或與病狀相關之一或多種病徵或症狀或預防其復發的量。化合物之預防有效量意謂單獨或與其他藥劑組合，在病狀之預防中提供預防效益之治療劑的量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防作用或增強另一預防劑之預防功效的量。在某些實施例中，預防有效量為足夠GCase活化之量。在某些實施例中，預防有效量為足夠治療疾病或病症(例如神經病症)之量。在某些實施例中，預防有效量為足夠GCase活化且治療疾病或病症(例如神經病症)之量。

【0088】 如本文所用，在酶之情況下，例如在GCase之情況下，術語「活化(activate/activation)」係指酶活性增加。在一些實施例中，該術語係指酶活性(例如GCase活性)之水準增加至比初始水準(其可例如為酶活

性之基線水準(例如野生型GCase之酶活性))統計學上顯著更高的水準。在一些實施例中，該術語係指酶活性(例如GCase活性)之水準增加至如下水準：大於1%、大於5%、大於10%、大於25%、大於50%、大於75%、大於100%、大於150%、大於200%、大於300%、大於400%、大於500%或大於1000%之初始水準(其可例如為酶活性之基線水準)。

【0089】 術語「免疫療法」係指藉由誘導、增強或抑制免疫反應促進疾病之治療的治療劑。設計成誘發或擴增免疫反應之免疫療法被分類為活化免疫療法，而降低或抑制免疫反應之免疫療法被分類為抑制免疫療法。免疫療法通常但未必為生物治療劑。多種免疫療法用於治療癌症。此等包括但不限於單株抗體、授受性細胞轉移、細胞介素、趨化介素、疫苗及小分子抑制劑。

【0090】 術語「生物製劑」、「生物藥物」及「生物產品」係指廣泛範圍之產品，諸如疫苗、血液及血液組分、過敏物、體細胞、基因療法、組織、核酸及蛋白質。生物製劑可包括糖、蛋白質或核酸、或此等物質之複雜組合，或可為活的實體，諸如細胞及組織。生物製劑可自多種天然來源(例如人類、動物、微生物)分離，且可藉由生物技術方法及其他技術產生。

【0091】 術語「小分子」或「小分子治療劑」係指具有相對低分子量之分子，無論天然存在或人工創造(例如經由化學合成)。典型地，小分子為有機化合物(亦即，其含有碳)。小分子可含有多個碳-碳鍵、立構中心及其他官能基(例如胺、羥基、碳基及雜環等)。在某些實施例中，小分子之分子量不超過約1,000 g/mol、不超過約900 g/mol、不超過約800 g/mol、不超過約700 g/mol、不超過約600 g/mol、不超過約500 g/mol、

不超過約400 g/mol、不超過約300 g/mol、不超過約200 g/mol或不超過約100 g/mol。在某些實施例中，小分子之分子量為至少約100 g/mol、至少約200 g/mol、至少約300 g/mol、至少約400 g/mol、至少約500 g/mol、至少約600 g/mol、至少約700 g/mol、至少約800 g/mol或至少約900 g/mol或至少約1,000 g/mol。以上範圍之組合(例如至少約200 g/mol且不超過約500 g/mol)亦為可能的。在某些實施例中，小分子為治療活性劑，諸如藥物(例如美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)所批准的分子，如美國聯邦法規(Code of Federal Regulations (C.F.R.)中所提供)。小分子亦可與一或多個金屬原子及/或金屬離子錯合。在此情況下，小分子亦稱為「有機金屬小分子」。較佳小分子具生物活性以便其在動物中，較佳在哺乳動物中，更佳在人類中產生生物效應。小分子包括但不限於放射性核種及造影劑。在某些實施例中，小分子為藥物。較佳地，但未必，藥物為已被適當政府機構或監管機構認為安全且有效用於人類或動物之藥物。舉例而言，經批准用於人類用途之藥物由FDA根據21 C.F.R. §§ 330.5、331至361及440至460列出，該等文獻以引用的方式併入本文中；用於獸醫學用途之藥物由FDA根據21 C.F.R. §§ 500至589列出，該等文獻以引用的方式併入本文中。所有列舉藥物均視為根據本發明之用途可接受的。

【0092】 術語「治療劑」係指產生所需，通常有益作用之具有治療特性的任何物質。舉例而言，治療劑可治療、改善及/或預防疾病。如本文所揭示之治療劑可為生物製劑或小分子治療劑或其組合。

某些實施例之詳細描述

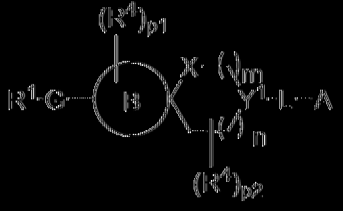
【0093】 本文提供作為GCase之調節劑(例如GCase活化劑)之化合

物。在一個態樣中，所提供之GCase調節劑為式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、多形體、共晶、互變異構物、立體異構物、經同位素標記之衍生物、前藥及醫藥組合物。因此，該等化合物適用於治療及/或預防有需要之個體之與GCase活性相關的疾病及病症(例如神經疾病及病症)。

[0094] 本文所描述之化合物與GCase相互作用。如本文中所描述，治療作用可為藉由本文所描述之化合物調控(例如活化)、結合及/或調節GCase之結果。可提供化合物以用於本文所描述之任何組合物、套組或方法中，作為其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥。

式(I)化合物

[0095] 在一個態樣中，揭示一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基、鹵烷基或氮保護基；

G為鍵、-NR^A-、-C(=O)-、-SO_2-、-O-、-$OC(R^5)(R^6)$-或-$C(R^5)(R^6)$-；

B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基；

R^4在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代

或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基，或不同碳上之兩個R^4組合形成橋聯環，或同一碳上之兩個R^4與該碳形成羰基或環烷基；

X為-O-、-NR^A-或-$C(R^4)_2$-；

Y^1為N或CR^5；

R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基；

L為鍵、-SO_2-、-C(=O)-、-C(=O)C(R^5)(R^6)-、-NR^A-或-NHC(=O)-；

A為  、  或經取代或未經取代之5員雜芳基；

R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^7為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基；

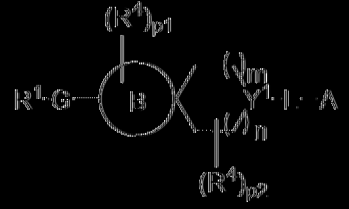
R^8為經取代或未經取代之烷基；

各R^A獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或氮保護基；

m及n各自獨立地為0、1或2；及

p1及p2各自獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

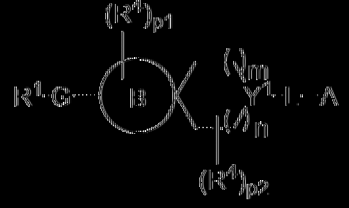
[0096] 在某些實施例中，式(I)化合物為式(I-1)化合物：



(I-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥。

[0097] 在某些實施例中，式(I)化合物為式(I-1)化合物：



(I-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基或氫保護基；

G為鍵、-O-、-OC(R^5)(R^6)-或-C(R^5)(R^6)-；

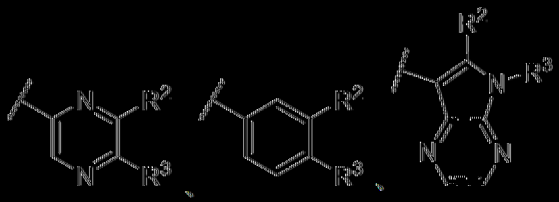
B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基；

R^4在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基，或同一碳上之兩個R^4與該碳形成羰基；

Y^1為N或CR^5；

R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基；

L為鍵、-SO_2-、-C(=O)-、-C(=O)C(R^5)(R^6)-或-NHC(=O)-；

A為  、、或經取代或未經取代之5員雜芳基；

R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

m及n各自獨立地為0、1或2；及

p1及p2各自獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

R^1

[0098] 如本文中所描述，R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基、鹵烷基或氨保護基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基或氨保護基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之雜芳基或氨保護基。

[0099] 在某些實施例中，R^1為氨保護基。在某些實施例中，R^1為2-甲氧基乙基。在某些實施例中，R^1為胺基甲酸酯。在某些實施例中，R^1為-C(=O)OR^{aa}，其中R^{aa}如本文所定義。在某些實施例中，R^1為胺基甲酸三級丁酯(亦即，BOC)。

[0100] 在某些實施例中，R^1為鹵烷基。在某些實施例中，R^1為-$CH_2CH_2CF_3$。

【0101】在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡咁基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咁基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之噁二唑基、經取代或未經取代之噻二唑基、經取代或未經取代之異噁唑基(isoxozalyl)、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶酮基或經取代或未經取代之嗒咁酮基。

【0102】在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之6員雜芳基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡咁基、經取代或未經取代之嘧啶基或經取代或未經取代之嗒咁基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之吡咁基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之嗒咁基。

【0103】在某些實施例中，R^1為經鹵素、鹵烷基或鹵烷氧基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經鹵素或鹵烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經鹵素、C_{1-4}鹵烷基或C_{1-4}鹵烷氧基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經鹵素或C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經氟或氟烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經氟或C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之雜芳基。

【0104】在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經鹵素、鹵烷

基或鹵烷氧基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經鹵素或鹵烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經鹵素或C_{1-4}鹵烷基或C_{1-4}鹵烷氧基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經鹵素或C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經氟或氟烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經氟或C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之吡啶基。

【0105】在某些實施例中，R^1為經鹵烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經三氟甲基、二氟甲基或氟甲基之至少一個取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為經三氟甲基取代之雜芳基。

【0106】在某些實施例中，R^1為經鹵烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經三氟甲基、二氟甲基或氟甲基之至少一個取代之吡啶基。在某些實施例中，R^1為經至少一個三氟甲基取代之吡啶基。

【0107】在某些實施例中，R^1為經鹵烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經三氟甲基、二氟甲基或氟甲基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，

R^1為經至少一個三氟甲基取代之嘧啶基。

【0108】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經鹵素、未經取代之烷基、鹵烷基或鹵烷氧基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經未經取代之烷基或鹵烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經甲基或C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之嘧啶基。

【0109】 在某些實施例中，R^1為經未經取代之烷基及鹵烷基取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經未經取代之C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經甲基及氟烷基取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經甲基及C_{1-4}氟烷基取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經甲基及三氟甲基、二氟甲基或氟甲基取代之嘧啶基。在某些實施例中，R^1為經甲基及三氟甲基取代之嘧啶基。

【0110】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之苯基。在某些實施例中，R^1為未經取代之苯基。在某些實施例中，R^1為未經取代之苯基或經鹵素或鹵烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}鹵烷基或鹵素之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基或鹵素之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基或鹵素之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基或氟之至少一個取代之苯基。

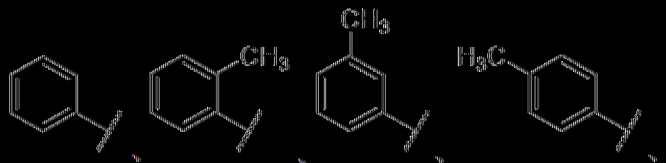
【0111】 在某些實施例中，R^1為經鹵烷基或烷基之至少一個取代之

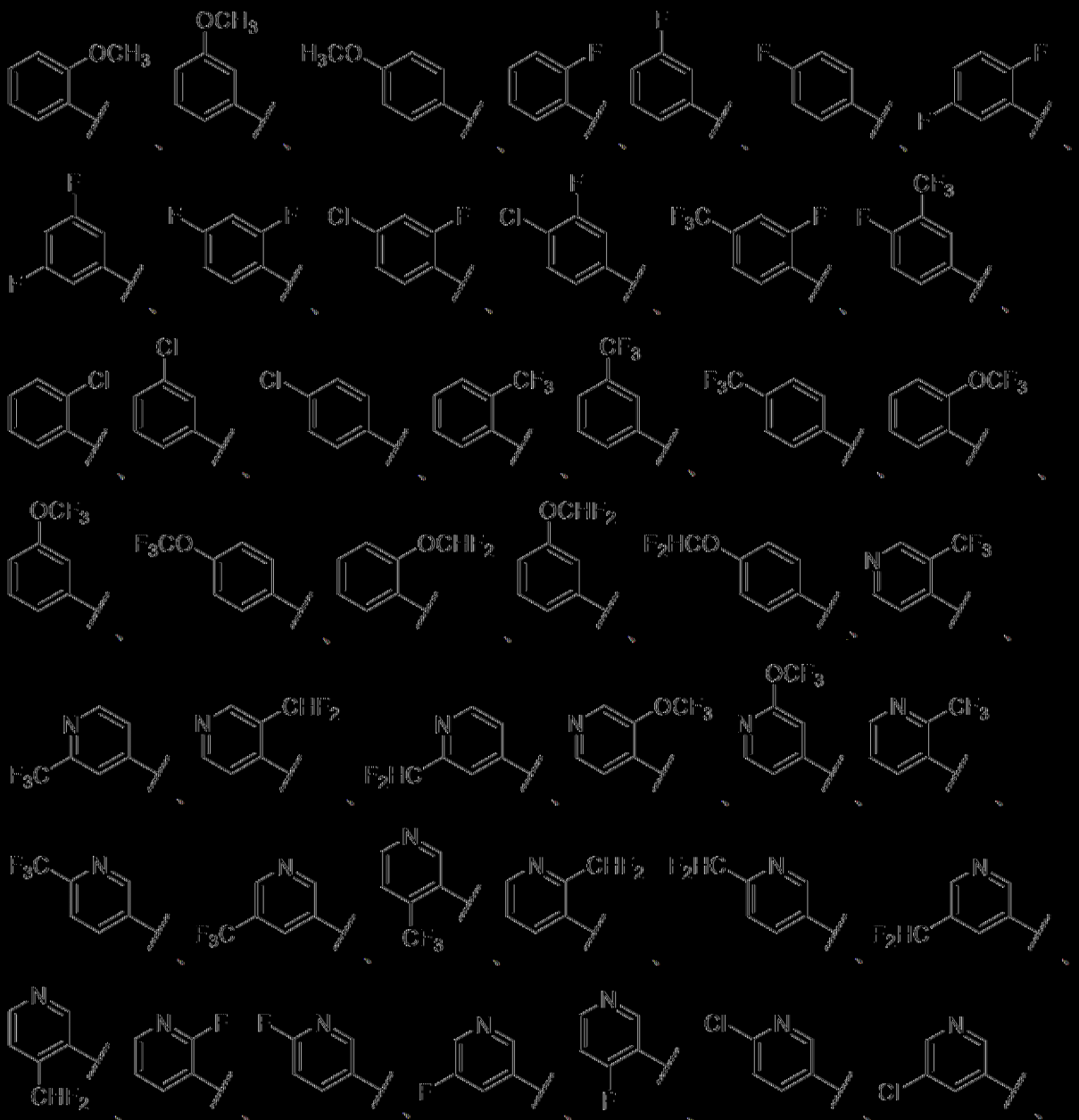
苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}鹵烷基或C_{1-4}烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基或烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基或C_{1-4}烷基之至少一個取代之苯基。

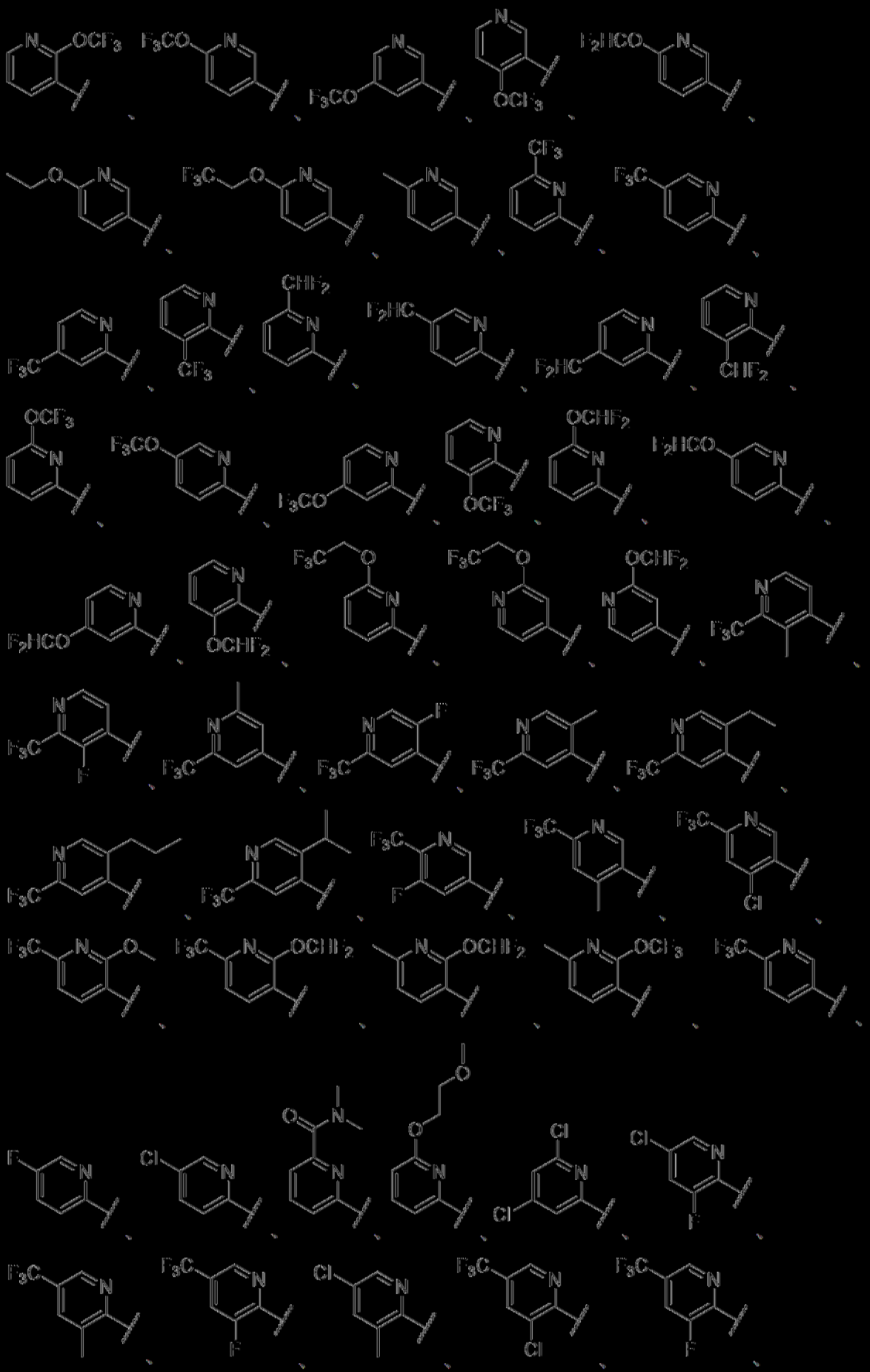
[0112] 在某些實施例中，R^1為經氟烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經氟烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}氟烷基之至少一個取代之苯基。

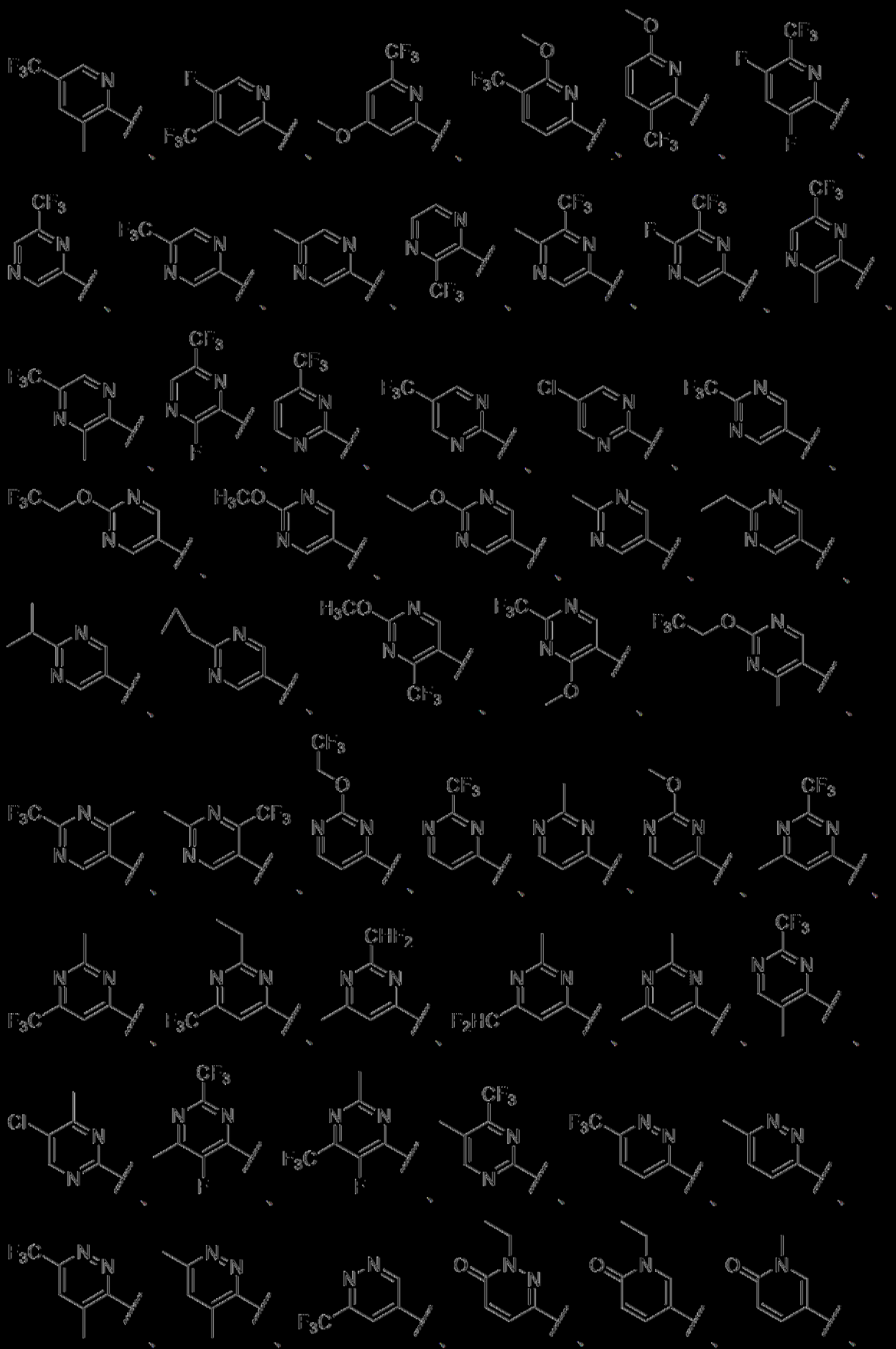
[0113] 在某些實施例中，R^1為經烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經C_{1-4}烷基之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經鹵素之至少一個取代之苯基。在某些實施例中，R^1為經至少一個氟取代之苯基。

[0114] 在某些實施例中，R^1為



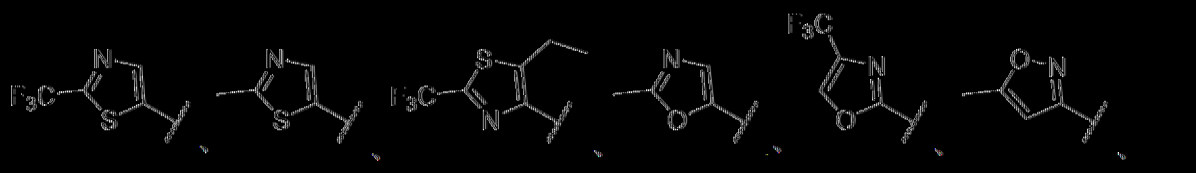




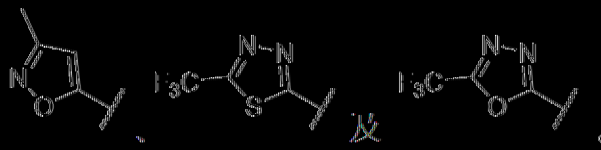




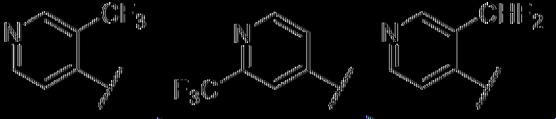
、



、

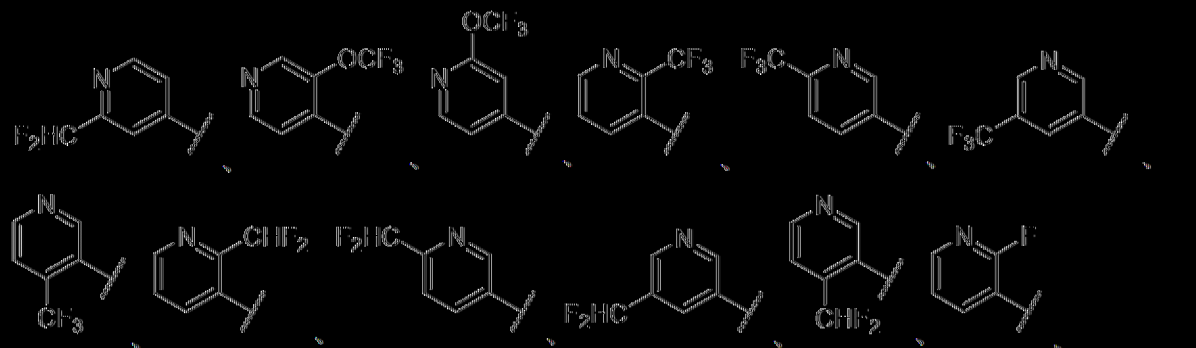


及



。

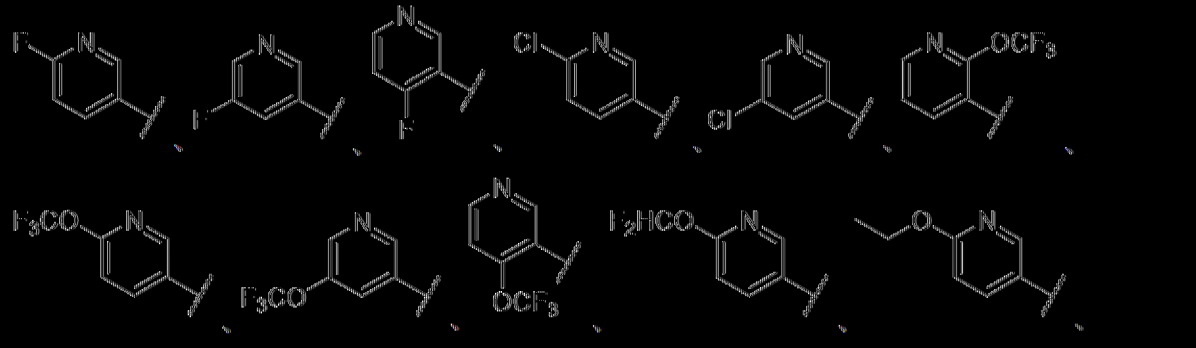
[0115] 在某些實施例中，R^1為



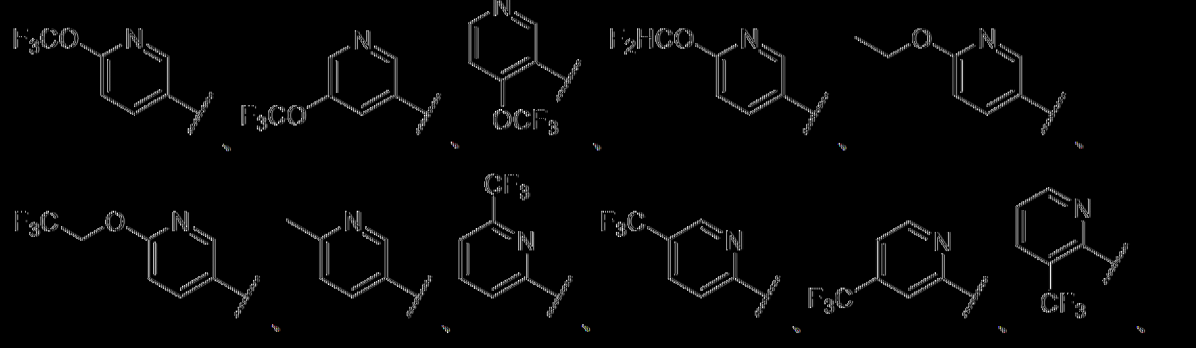
、



、



、



、



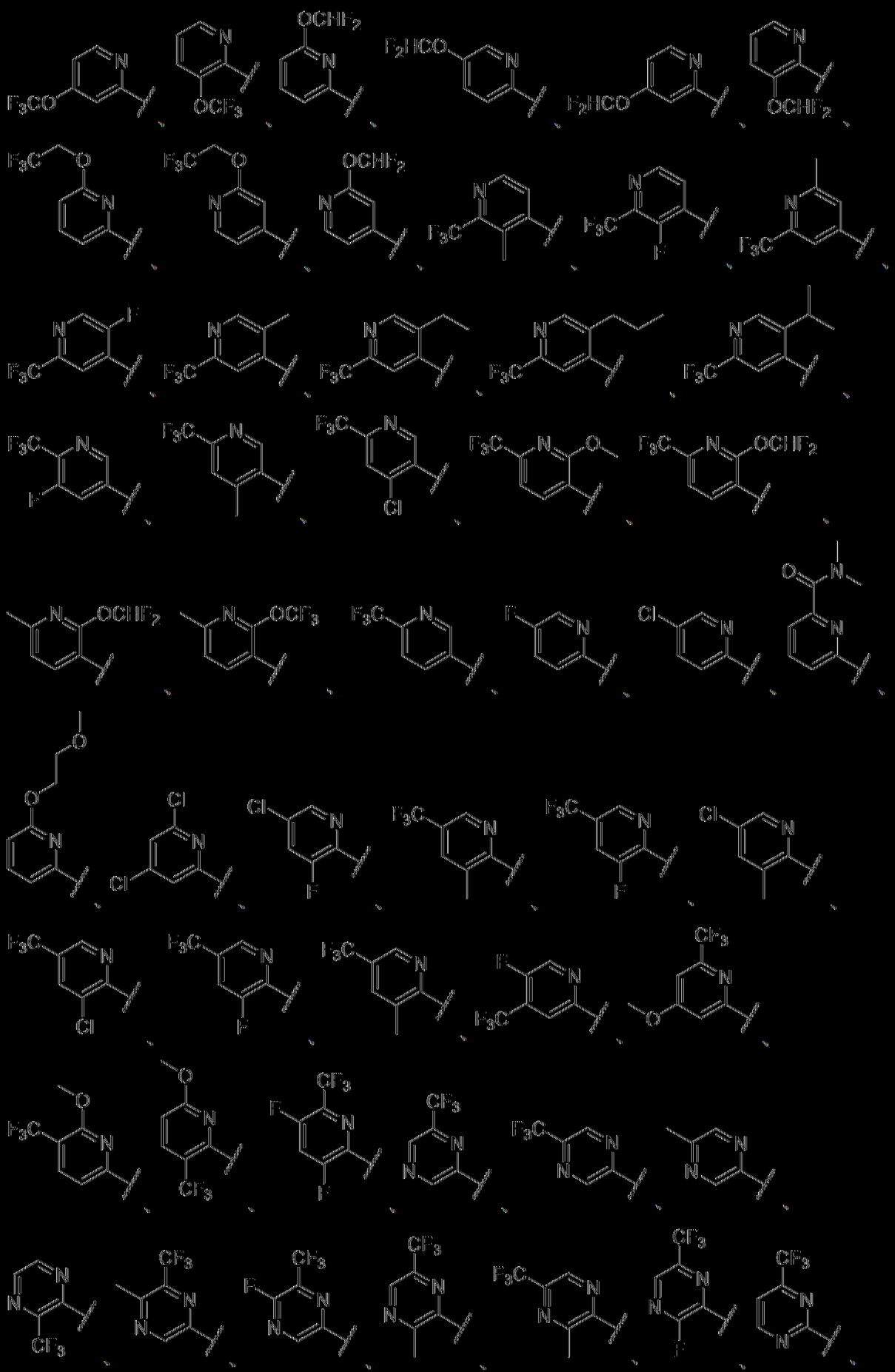
、

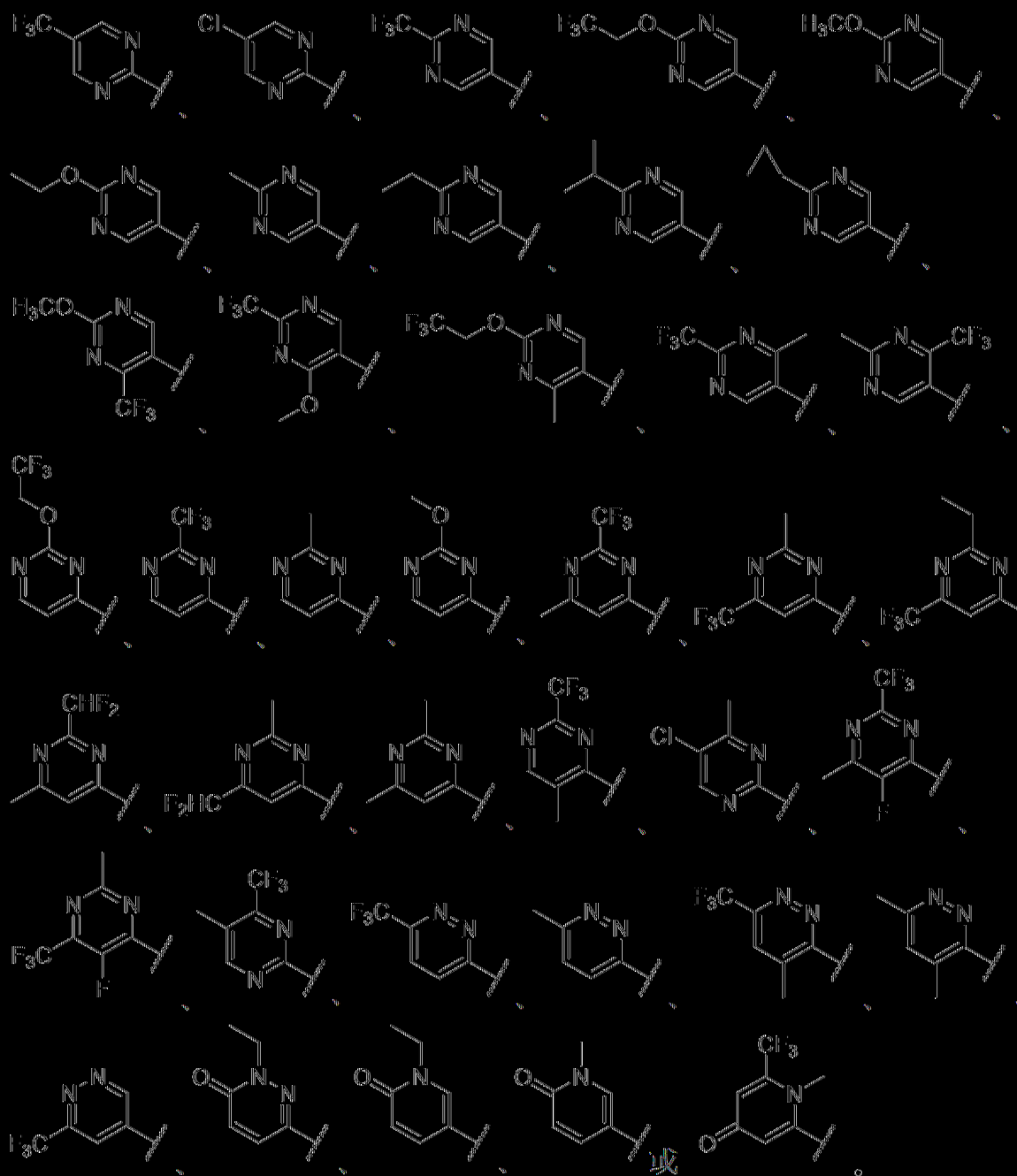


、

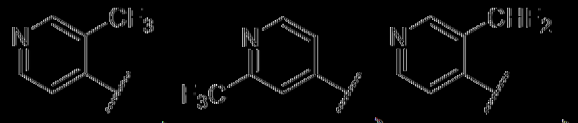


、

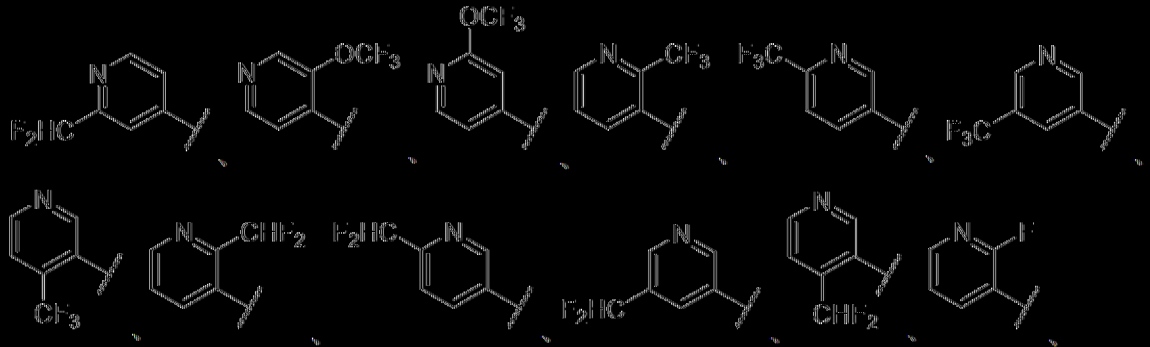


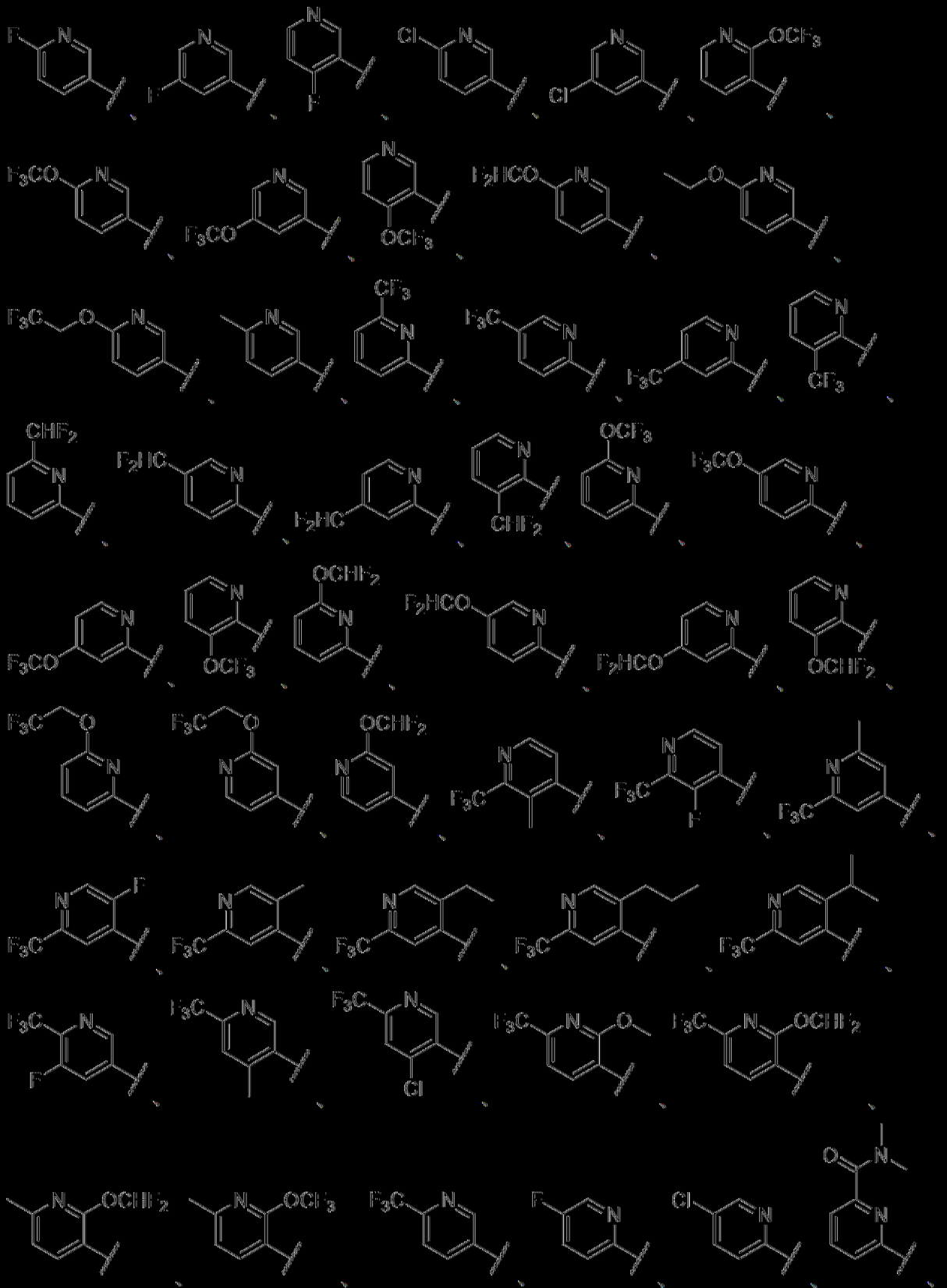


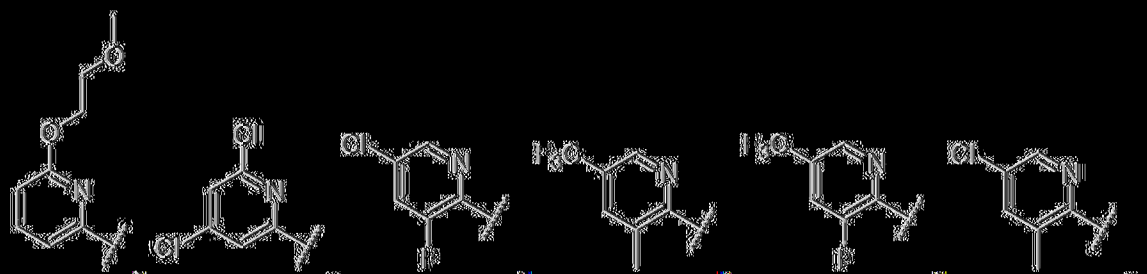
或

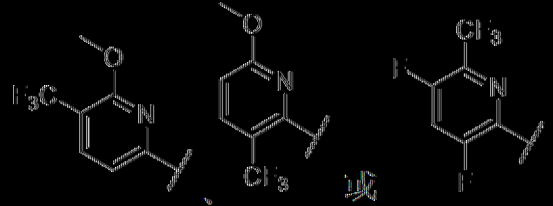


[0116] 在某些實施例中，R^1為

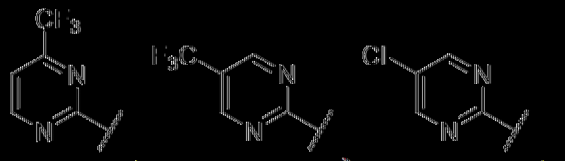




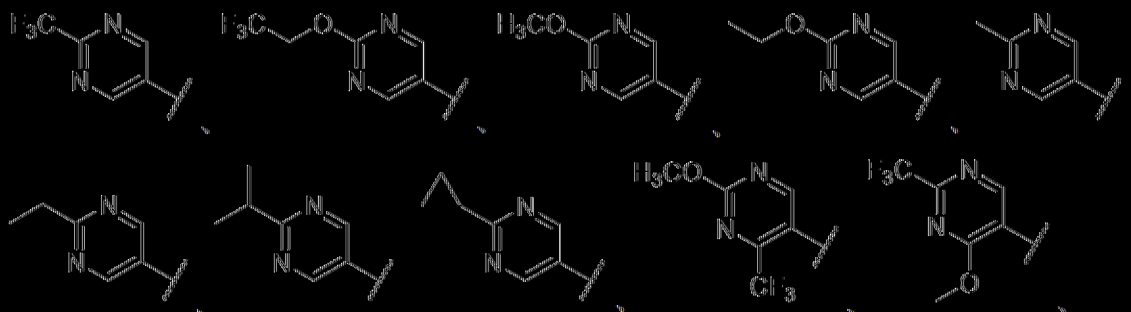


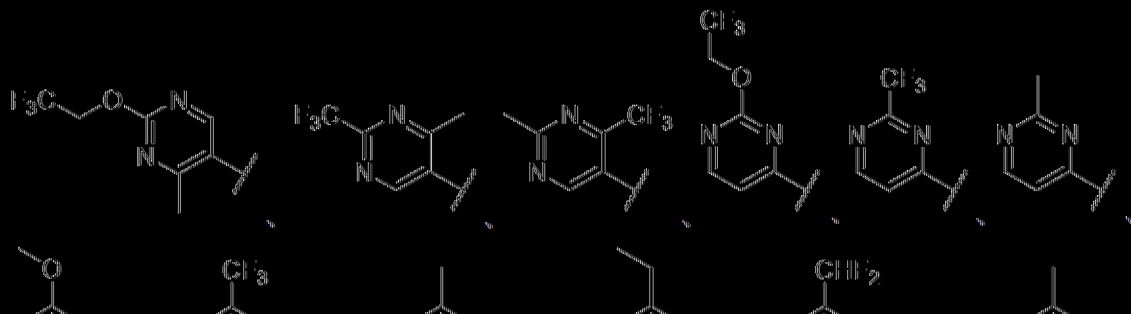


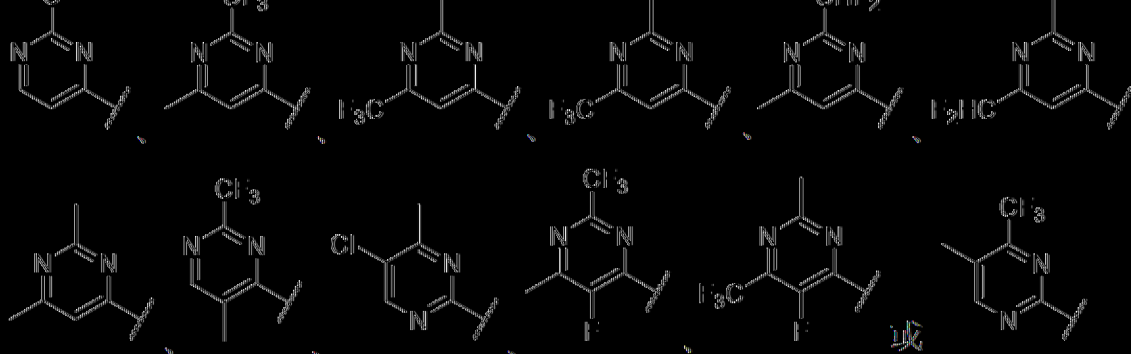
或



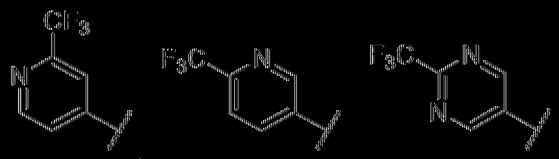
[0117] 在某些實施例中，R^1 為

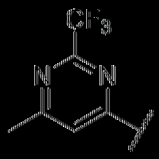
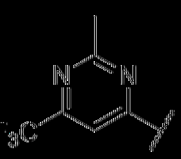


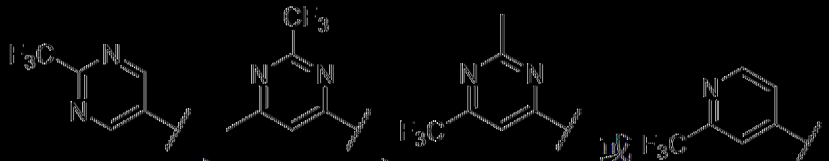
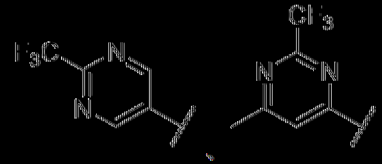
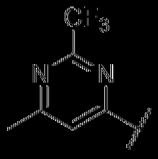
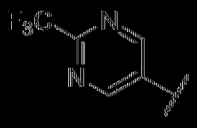
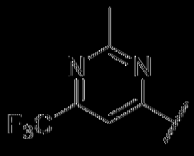
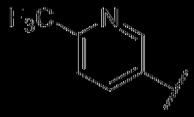


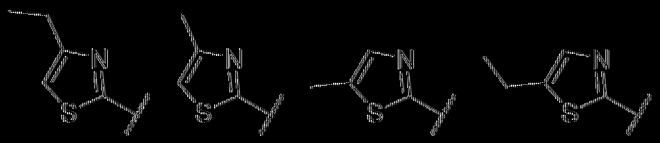
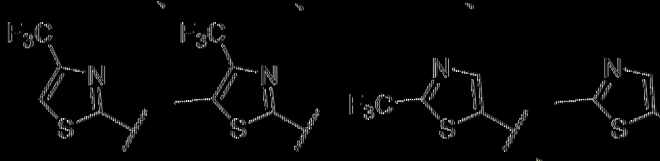
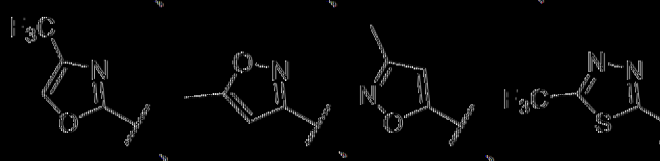


或

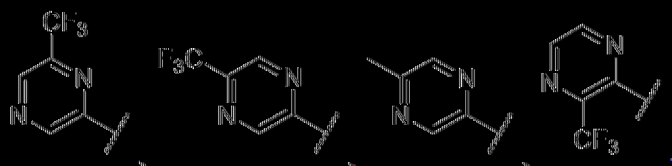
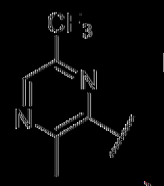
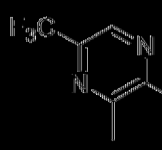
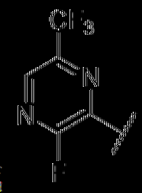


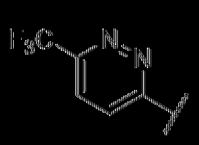
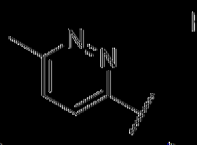
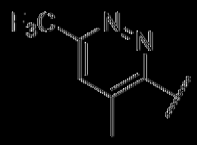
[0118] 在某些實施例中，R^1為  或  。

[0119] 在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。

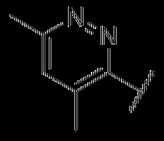
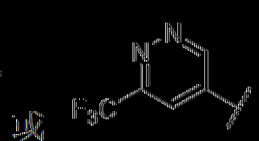
[0120] 在某些實施例中，R^1為  、  、  或  。

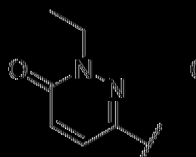
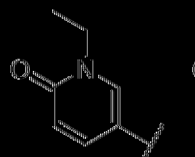
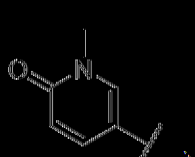
[0121] 在某些實施例中，R^1為


、
、
、
、 
、 
、 
、 
或 
。

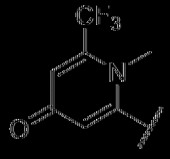

、 
、 
、

[0122] 在某些實施例中，R^1為

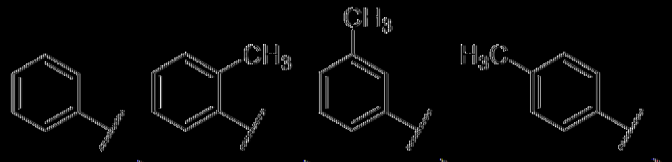
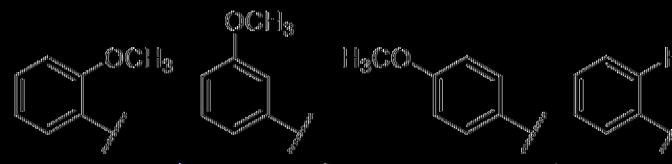
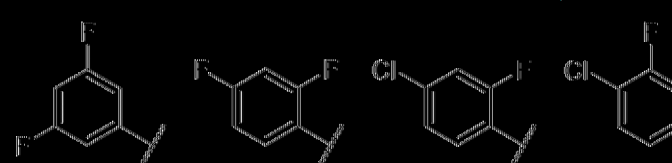

或 
。

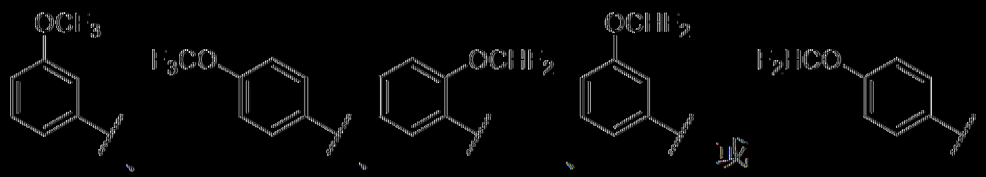

、 
、 
或

[0123] 在某些實施例中，R^1為


。

[0124] 在某些實施例中，R^1為

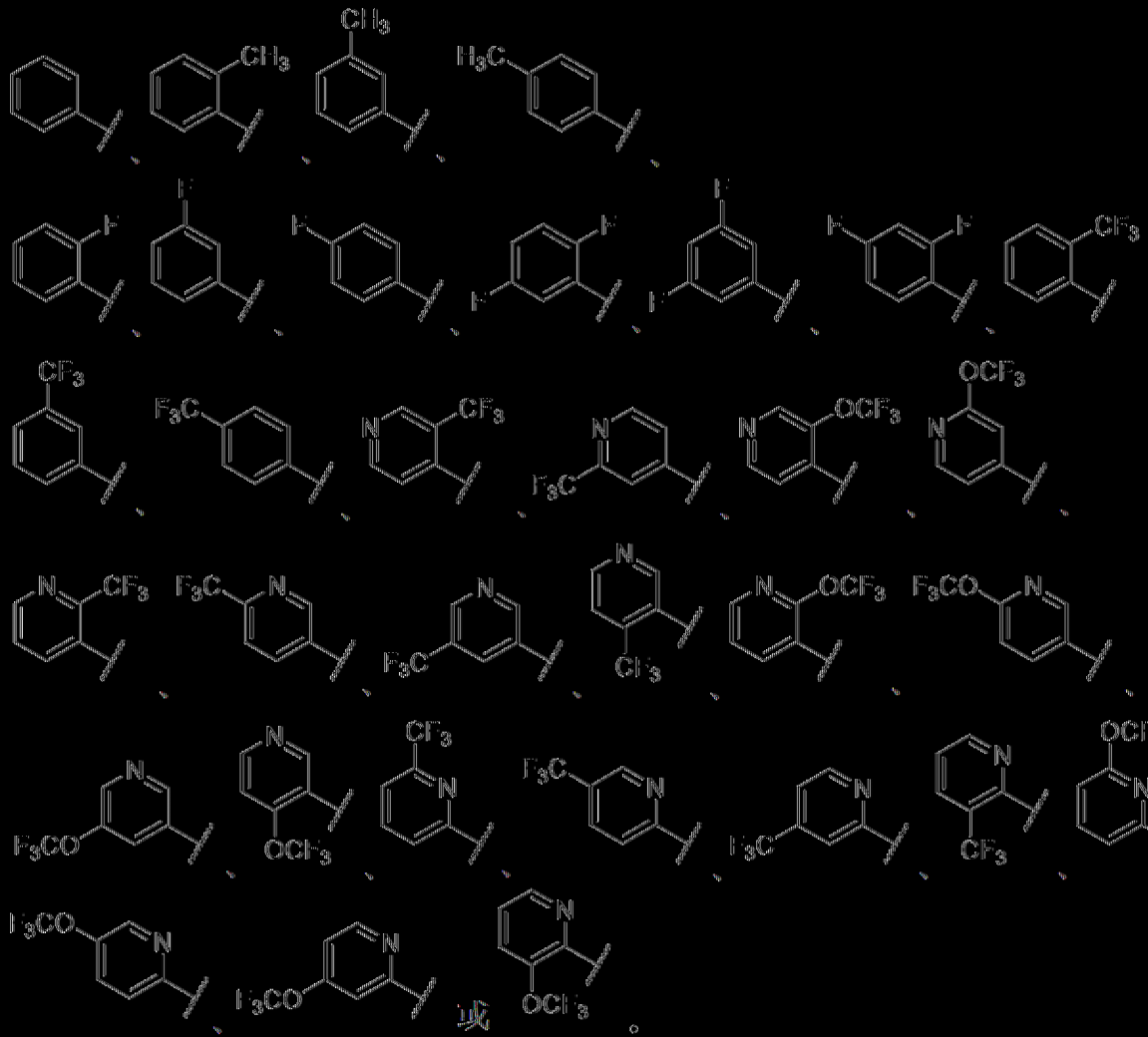

、 
、 
、 
、



或

。

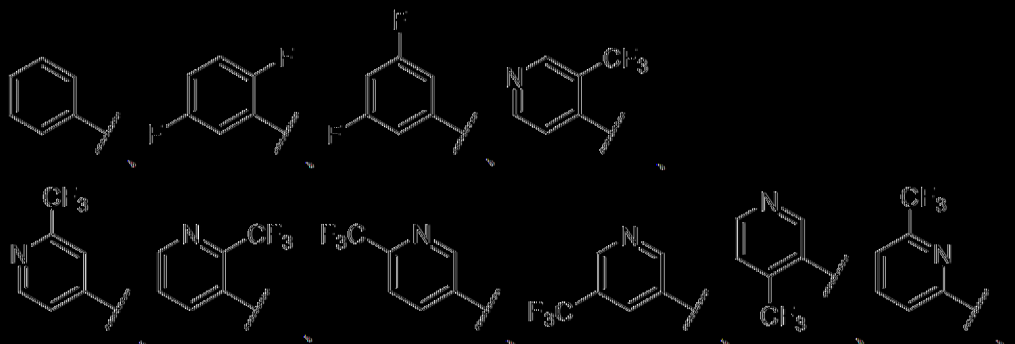
[0125] 在某些實施例中，R^1為

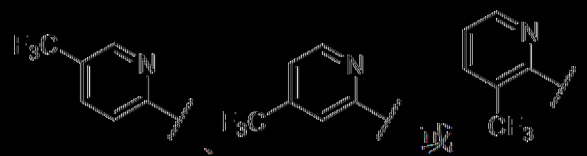


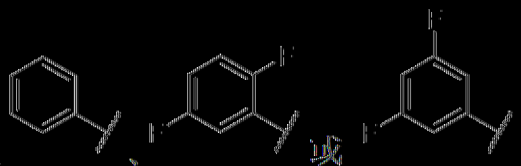
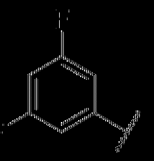
或

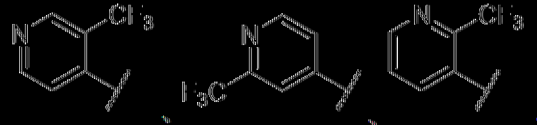
。

[0126] 在某些實施例中，R^1為

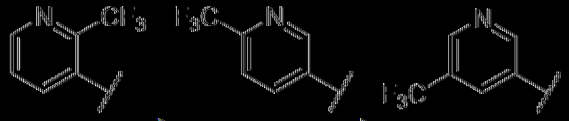


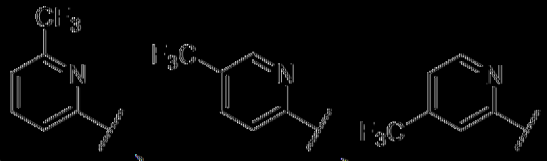


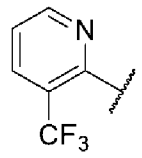
[0127] 在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。

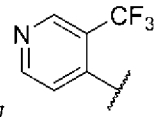
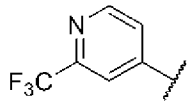
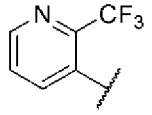
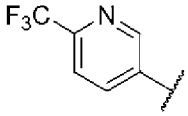
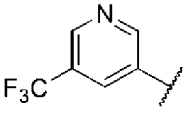
[0128] 在某些實施例中，R^1為  。

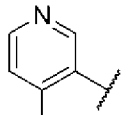
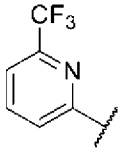
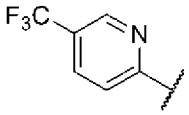
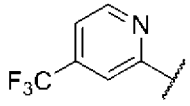
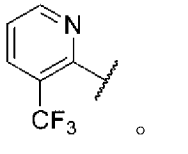
[0129] 在某些實施例中，R^1為  。

[0130] 在某些實施例中，R^1為  。

[0131] 在某些實施例中，R^1為  。


。

【0132】在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。


【0133】在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。在某些實施例中，R^1為  。

G

【0134】如本文中所描述，G為鍵、$-NR^A-$、$-C(=O)-$、$-SO_2-$、$-O-$、$-OC(R^5)(R^6)-$或$-C(R^5)(R^6)-$，其中R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，G為鍵、$-O-$、$-OC(R^5)(R^6)-$或$-C(R^5)(R^6)-$，其中R^5及R^6各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自為氫。

【0135】在某些實施例中，G為鍵、$-O-$或$-C(R^5)(R^6)-$。在某些實施

例中，G為鍵、-O-或-OC(R^5)(R^6)-。在某些實施例中，G為鍵或-OC(R^5)(R^6)-。在某些實施例中，G為鍵或-O-。在某些實施例中，G為鍵。在某些實施例中，G為-O-。在某些實施例中，G為-C(R^5)(R^6)-。在某些實施例中，G為-CH_2-。在某些實施例中，G為-OC(R^5)(R^6)-。在某些實施例中，G為-OCH_2-。在某些實施例中，G為-NR^A-。在某些實施例中，G為-NH-。在某些實施例中，G為-C(=O)-。在某些實施例中，G為-SO_2-。

B

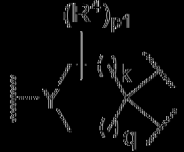
【0136】如本文中所描述，B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基。

【0137】在某些實施例中，B為環烷基。在某些實施例中，B為C_{3-8}環烷基。在某些實施例中，B為C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，B為C_{3-6}環烷基。在某些實施例中，B為C_{4-6}環烷基。在某些實施例中，B為C_{4-5}環烷基。在某些實施例中，B為C_{5-6}環烷基。在某些實施例中，B為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在某些實施例中，B為環丁基、環戊基或環己基。在某些實施例中，B為環丁基或環戊基。在某些實施例中，B為環丙基。在某些實施例中，B為環丁基。在某些實施例中，B為環戊基。在某些實施例中，B為環己基。

【0138】在某些實施例中，B為在其環中包含至少一個氮原子之雜環基。在某些實施例中，B為在其環中包含至少一個氮原子之3-8員雜環基。在某些實施例中，B為在其環中包含一個氮原子之3-8員雜環基。在某些實施例中，B為在其環中包含兩個氮原子之3-8員雜環基。在某些實施例中，B為在其環中包含一或兩個氮原子之3-8員雜環基。在某些實施

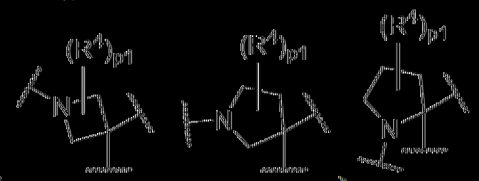
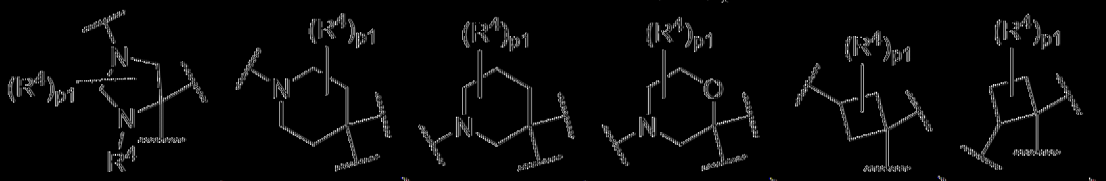
例中，B為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫咪唑基或哌啶基。在某典實施例中，B為氮雜環丁烷基。在某典實施例中，B為吡咯啶基。在某典實施例中，B為四氫咪唑基。在某典實施例中，B為哌啶基。

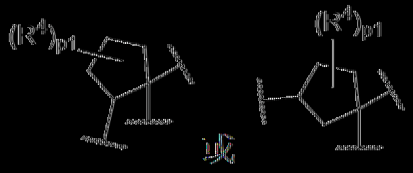
[0139] 在某典實施例中，B為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、環丁基、環戊基或環己基。在某典實施例中，B為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、環丁基或環戊基。

[0140] 在某典實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為  ；其中：Y為N或CR^5；k及q各自獨立地為0、1或2；且Y與式(I)之G結合。

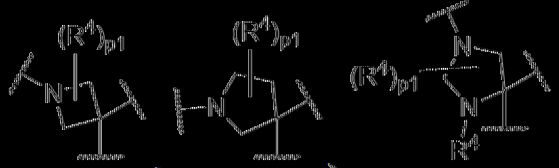
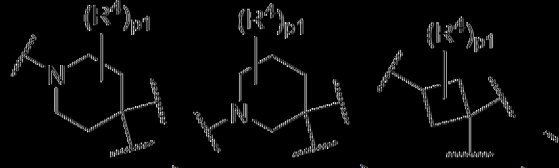
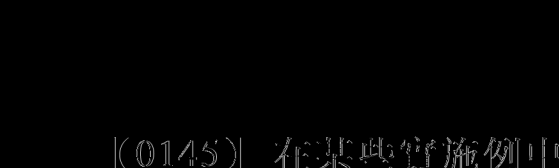
[0141] 在某典實施例中，Y為N。在某典實施例中，Y為CR^5。在某典實施例中，Y為CH。

[0142] 在某典實施例中，k為0。在某典實施例中，k為1。在某典實施例中，k為2。在某典實施例中，q為0。在某典實施例中，q為1。在某典實施例中，q為2。在某典實施例中，k為0；且q為0。在某典實施例中，k為0；且q為1。在某典實施例中，k為0；且q為2。在某典實施例中，k為1；且q為0。在某典實施例中，k為1；且q為1。在某典實施例中，k為1；且q為2。在某典實施例中，k為2；且q為0。在某典實施例中，k為2；且q為1。在某典實施例中，k為2；且q為2。

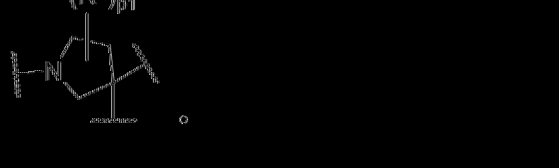
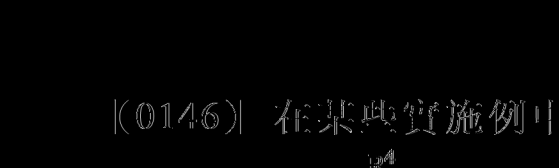
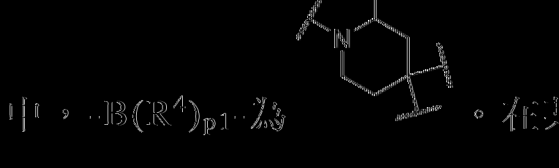
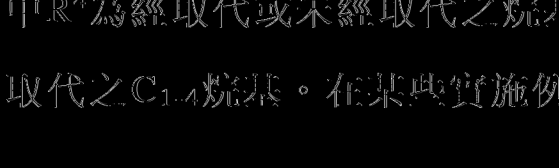
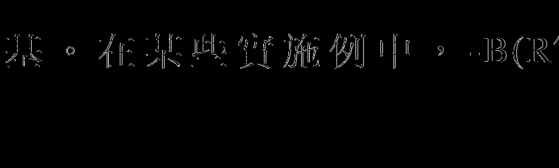
[0143] 在某典實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為  、  、

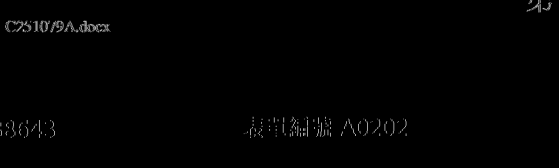
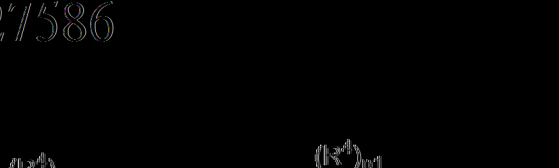

或

。

[0144] 在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

、

、

或

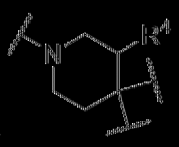
。

[0145] 在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

或

。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。

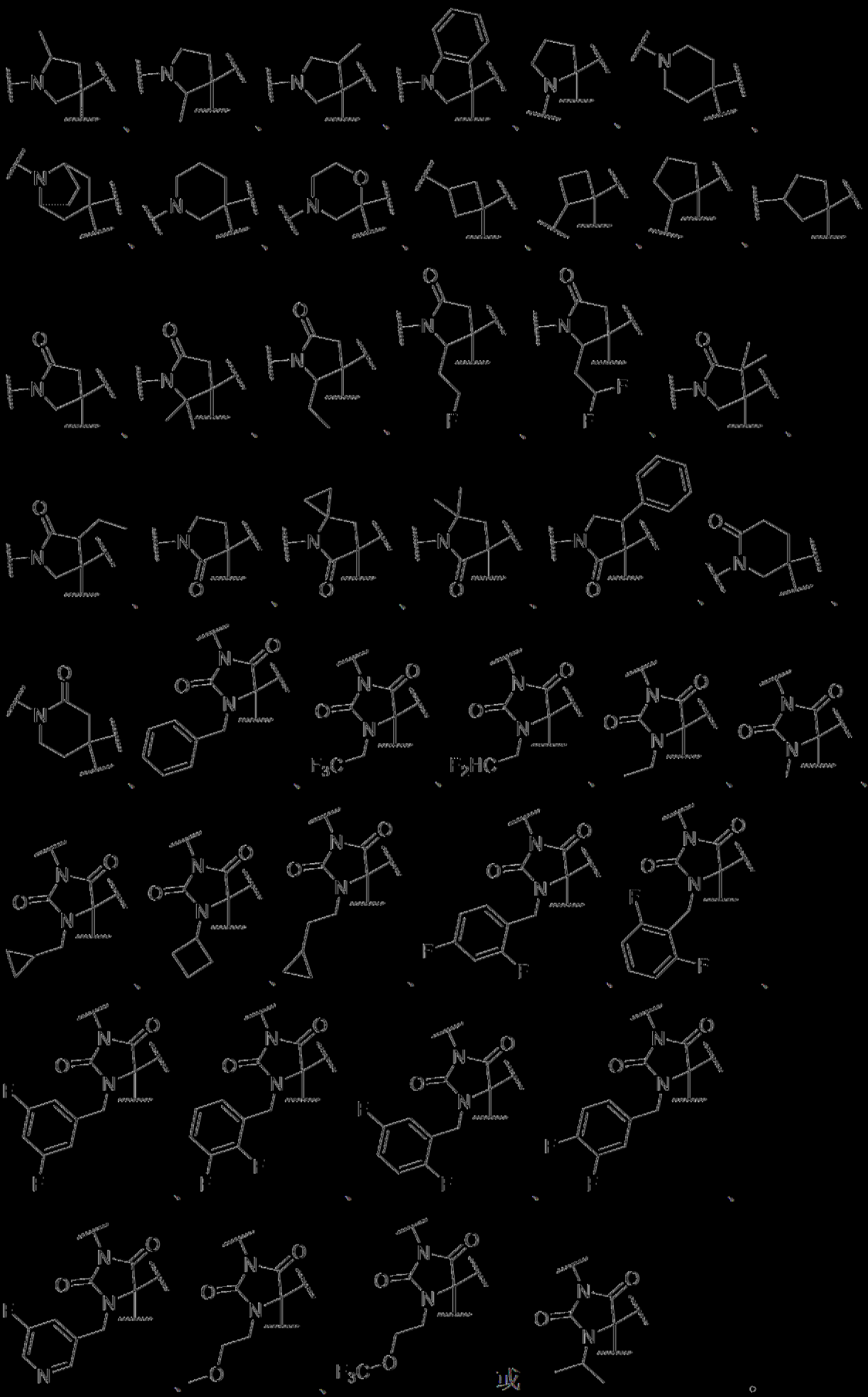
[0146] 在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

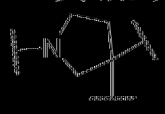
，其中R^{4}為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^{4}為經取代或未經取代之C$_{1-4}$烷基。在某些實施例中，R^{4}為未經取代之C$_{1-4}$烷基或C$_{1-4}$氟烷基。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為

。在某些實施例中，-

$B(R^4)_{p1}$為  ，其中R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

[0147] 在某些實施例中，$B(R^4)_{p1}$為  、、、



〔0148〕 在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為  或  。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為  。在某些實施例中，-B(R^4)$_{p1}$-為  。

R^4

〔0149〕 如本文中所描述，R^{4}在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基，或不同碳上之兩個R^{4}組合形成橋聯環，或同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基或環烷基；p1為0、1、2、3、4、5或6；且p2為0、1、2、3、4、5或6。在某些實施例中，各R^{4}獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基，或同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基；p1為0、1、2、3、4、5或6；且p2為0、1、2、3、4、5或6。

〔0150〕 在某些實施例中，各R^{4}獨立地為經取代或未經取代之烷基，或同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基；p1為0、1、2、3、4或5；且p2為0、1、2、3、4或5。

〔0151〕 在某些實施例中，R^{4}為經取代或未經取代之烷基，或同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基。在某些實施例中，R^{4}為經取代或未經取代之C$_{1-4}$烷基，或同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基。在某些實施例中，R^{4}為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^{4}為經取代或未經取代之C$_{1-4}$烷基。在某些實施例中，R^{4}為甲基、乙基、異丙基、苯甲基或2,2,2-三氟乙基。在某些實施例中，同一碳上之兩個R^{4}與該碳形成羰基。在某些實施例中，R^{4}為甲基、乙基、異丙基、苯甲基或2,2,2-三氟乙基，或同一

碳上之兩個R^4與該碳形成羰基。在某些實施例中，R^4為鹵烷基。在某些實施例中，R^4為2,2-二氟乙基。在某些實施例中，R^4為4,4,4-三氟丁基。在某些實施例中，R^4為$CF_3OCH_2CH_2$-。在某些實施例中，R^4為乙氧基乙基。在某些實施例中，R^4為甲基。在某些實施例中，R^4為乙基。在某些實施例中，R^4為異丙基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之芳基烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之苯甲基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之環烷基烷基。在某些實施例中，R^4為環丙基乙基。在某些實施例中，R^4為環丙基甲基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之環烷基。在某些實施例中，R^4為環丁基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之苯基。

【0152】 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

【0153】 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

【0154】 在某些實施例中，不同碳上之兩個R^4組合形成橋聯環。

【0155】 在某些實施例中，p1為0、1、2、3、4或5。在某些實施例中，p1為0、1、2、3或4。在某些實施例中，p1為0、1、2或3。在某些實施例中，p1為0、1或2。在某些實施例中，p1為0或2。在某些實施例中，p為0或1。在某些實施例中，p1為1或2。在某些實施例中，p1為0。在某

些實施例中，p1為2。在某些實施例中，p1為1。

【0156】 在某些實施例中，p2為0、1、2、3、4或5。在某些實施例中，p2為0、1、2、3或4。在某些實施例中，p2為0、1、2或3。在某些實施例中，p2為0、1或2。在某些實施例中，p2為0或2。在某些實施例中，p2為0或1。在某些實施例中，p2為1或2。在某些實施例中，p2為0。在某些實施例中，p2為2。在某些實施例中，p2為1。

【0157】 在某些實施例中，p1為0，且p2為0。

m及n

【0158】 如本文中所描述，m為0、1或2；且n為0、1或2。在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。在某些實施例中，m為2。在某些實施例中，n為0。在某些實施例中，n為1。在某些實施例中，n為2。

【0159】 在某些實施例中，m為0；且n為0。在某些實施例中，m為0；且n為1。在某些實施例中，m為0；且n為2。在某些實施例中，m為1；且n為0。在某些實施例中，m為1；且n為1。在某些實施例中，m為1；且n為2。在某些實施例中，m為2；且n為0。在某些實施例中，m為2；且n為1。在某些實施例中，m為2；且n為2。

X

【0160】 如本文中所描述，X為-O-、$-NR^A-$或$-C(R^4)_2-$。在某些實施例中，X為-O-。在某些實施例中，X為$-NR^A-$。在某些實施例中，X為-NH-。在某些實施例中，X為$-C(R^4)_2-$。在某些實施例中，X為$-CH(CH_3)-$。在某些實施例中，X為$-CH_2-$。在某些實施例中，X為-C(=O)-。在某些實施例中，X為$-CH(R^4)-$，其中R^4與不同碳上之R^4組合以

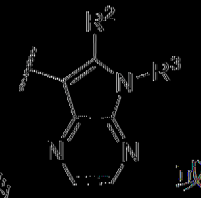
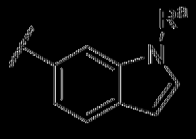
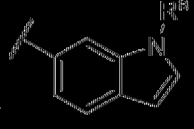
形成橋聯環。

*Y*¹

[0161] 如本文中所描述，Y^1為N或CR^5，其中R^5為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，Y^1為N。在某些實施例中，Y^1為CR^5。在某些實施例中，Y^1為CH。

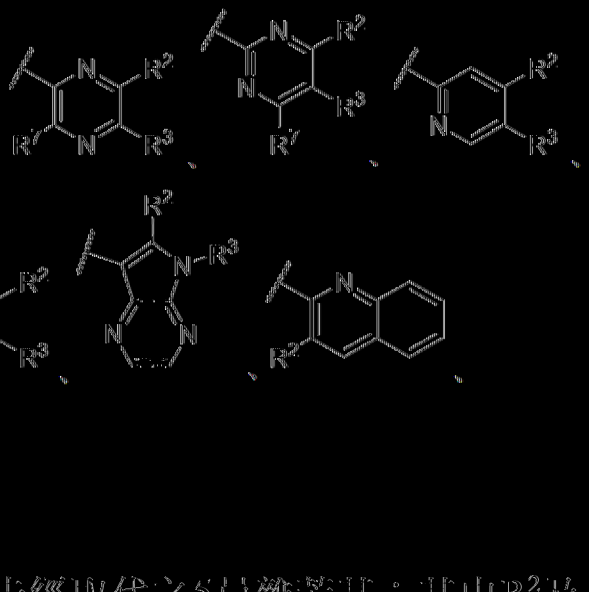
L

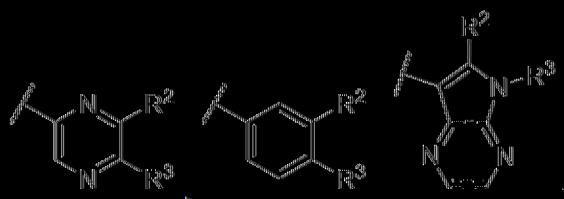
[0162] 如本文中所描述，鍵、$-SO_2-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)C(R^5)(R^6)-$、$-NR^A-$或$-NHC(=O)-$，其中R^5及R^6各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，L為鍵、$-SO_2-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)C(R^5)(R^6)-$或$-NHC(=O)-$，其中R^5及R^6各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自獨立地為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^5及R^6各自為氫。

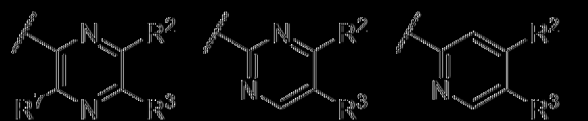
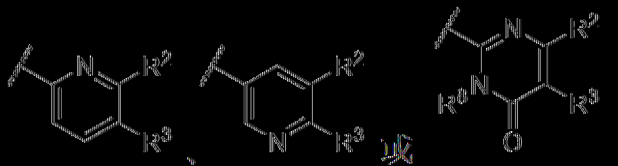
[0163] 在某些實施例中，L為鍵、$-C(=O)-$或$-C(=O)C(R^5)(R^6)-$。在某些實施例中，L為鍵或$-C(=O)-$。在某些實施例中，L為鍵。在某些實施例中，L為$-C(=O)-$。在某些實施例中，L為$-C(=O)-$，且A為  或  ，其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，L為$-C(=O)-$，且A為  ，其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷

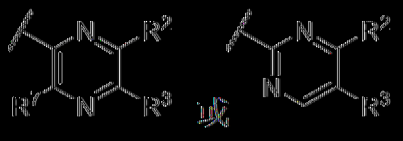
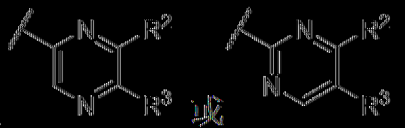
其。在某些實施例中，L為 C(=O)，且A為  。在某些實施例中，L為 C(=O)C(R^5)(R^6)。在某些實施例中，L為 C(=O)C(R^5)(R^6)，且A為經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，L為 C(=O)CH$_2$。在某些實施例中，L為 C(=O)CH$_2$，且A為經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，L為 NHC(=O)。在某些實施例中，L為 SO$_2$。在某些實施例中，L為 NR^A。在某些實施例中，L為 NH。

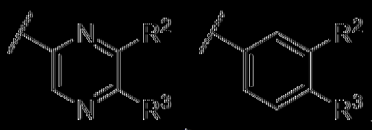
A

[0164] 如本文中所描述，A為  或經取代或未經取代之5員雜芳基；其中R^{2}及R^{3}各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^{2}及R^{3}與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；R^{7}為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基；且R^{8}為經取代或未經取代之烷基。

〔0165〕在某些實施例中，A為  、、或經取代或未經取代之5員雜芳基；其中R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

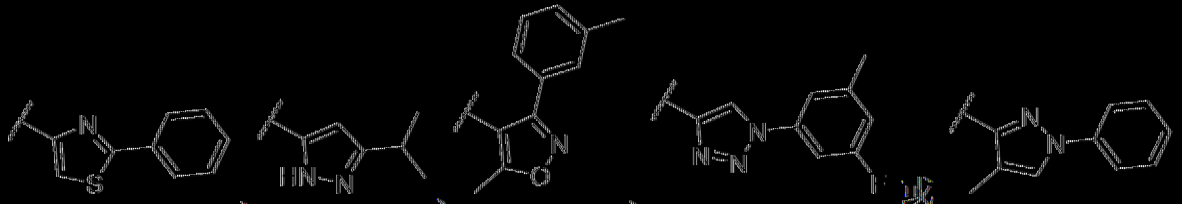
〔0166〕在某些實施例中，A為  、  或。

〔0167〕在某些實施例中，A為  或。在某些實施例中，A為  或。

〔0168〕在某些實施例中，A為  、或經取代或未經取代之5員雜芳基。

〔0169〕在某些實施例中，A為經取代或未經取代之5員雜芳基。在某些實施例中，A為在雜芳基環中包含至少一個氮之經取代或未經取代之5員雜芳基。在某些實施例中，A為經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之

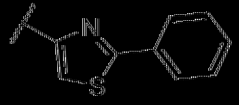
二唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之唔唑基、經取代或未經取代之異唔唑基、經取代或未經取代之唔二唑基、經取代或未經取代之噻唑基或經取代或未經取代之噻二唑基。在某些實施例中，A為經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之二唑基、經取代或未經取代之異唔唑基或經取代或未經取代之噻唑基。在某些實施例中，A為經取代或未經取代之吡唑基或經取代或未經取代之噻唑基。在某些實施例中，A為經取代之吡唑基或經取代之噻唑基。在某些實施例中，A為



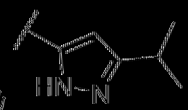
。在某些實施例中，A為



。在某些實施例中，A為

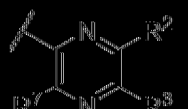


。在某些實施例中，A為



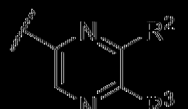
。

[0170] 在某些實施例中，A為



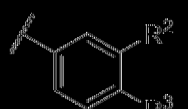
。

[0171] 在某些實施例中，A為



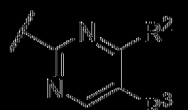
。

[0172] 在某些實施例中，A為



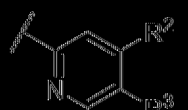
。

[0173] 在某些實施例中，A為



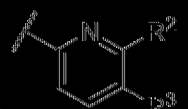
。

[0174] 在某些實施例中，A為

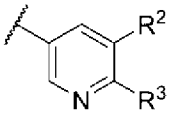


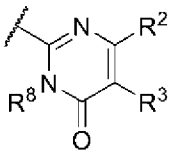
。

[0175] 在某些實施例中，A為



。

【0176】 在某些實施例中，A為  。

【0177】 在某些實施例中，A為  。

【0178】 在某些實施例中，R^2及R^3各自獨立地為氫或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2及R^3各自獨立地為氫或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0179】 在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2為未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之噻二唑基。在某些實施例中，R^2為未經取代之噻二唑基。

【0180】 在某些實施例中，R^3為氫。

【0181】 在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之雜芳基；且R^3為氫。在某些實施例中，R^2為未經取代之雜芳基；且R^3為氫。在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之噻二唑基；且R^3為氫。在某些實施例中，R^2為未經取代之噻二唑基；且R^3為氫。

【0182】 在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0183】 在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之苯基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子

一起形成經取代苯基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代之苯基。

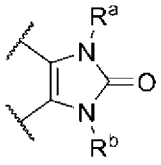
【0184】在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡咯基或經取代或未經取代之吡唑基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經經取代或未經取代之雜環基、鹵烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基或C_{1-4}鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經經取代或未經取代之雜環基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經C_{1-4}鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基或經取代之吡唑基，其中吡咯基或吡唑基經經取代或未經取代之雜環基烷基取代。

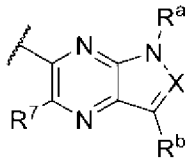
【0185】在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡唑基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形

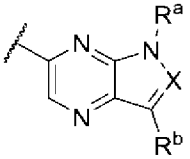
成經取代之吡唑基，其中吡唑基經經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經經取代或未經取代之雜環基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經經取代或未經取代之4-5員雜環基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經經取代或未經取代之氧雜環丁烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經未經取代之烷基或鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經未經取代之C_{1-4}烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡唑基，其中吡唑基經C_{1-4}鹵烷基取代。

【0186】在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡咯基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經經取代或未經取代之烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經未經取代之烷基或鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經未經取代之C_{1-4}烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經C_{1-4}鹵

烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經經取代或未經取代之雜環基烷基取代。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代之吡咯基，其中吡咯基經經取代或未經取代之氧雜環丁烷基烷基取代。

【0187】 在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之二氫咪唑-2-酮。在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

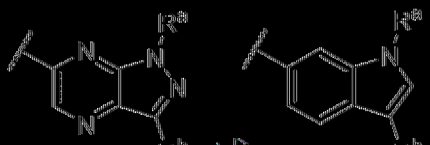
【0188】 在某些實施例中，A為  ；其中R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基；X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

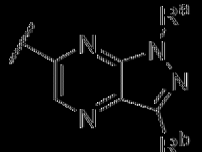
【0189】 在某些實施例中，A為  ；其中X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某

些實施例中，R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N或CH；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，X為CH；R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

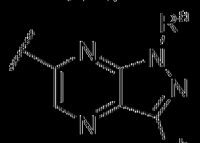
【0190】在某些實施例中，R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取

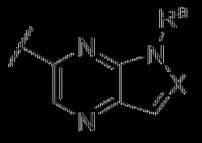
代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之C_{1-4}烷基、經取代或未經取代之C_{3-4}環烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基、經取代或未經取代之C_{3-4}環烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、未經取代之C_{3-4}環烷基、未經取代之C_{3-4}環烷基甲基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、未經取代之C_{3-4}環烷基、未經取代之C_{3-4}環烷基甲基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫。

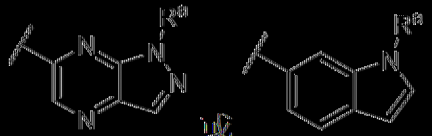
[0191] 在某些實施例中，A為  或 ；其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

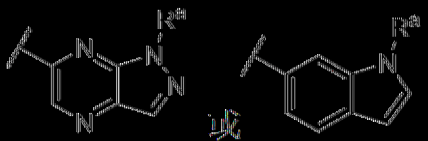
[0192] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基烷基、雜環基烷基、芳基烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷

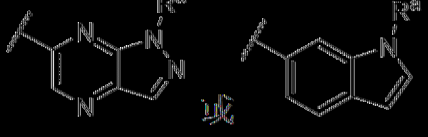
基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。

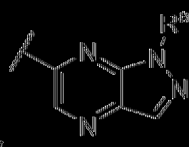
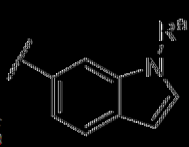
[0193] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

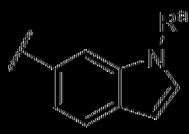
[0194] 在某些實施例中，A為  ；其中X為N或CR^a；且各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，各R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，X為N或CH。在某些實施例中，X為N。在某些實施例中，X為CH。

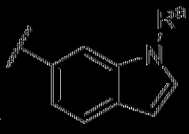
[0195] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。

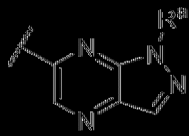
[0196] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫、雜環基烷基、鹵烷基或經取代或未經取代之4-5員雜環基。

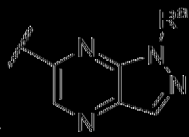
[0197] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫或鹵烷基。

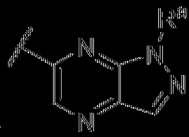
[0198] 在某些實施例中，A為  或  ；其中R^a為氫或C_{1-4}鹵烷基。

[0199] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。

[0200] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為氫。

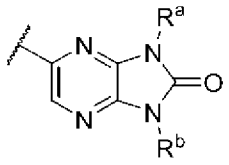
[0201] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基。

[0202] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為鹵烷基。

[0203] 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為C_{1-4}鹵烷基。

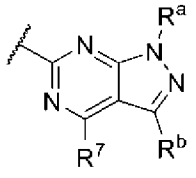
[0204] 在某些實施例中，A為  ；其中R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，

R^b為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。

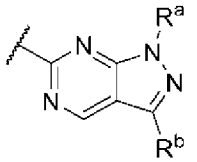
【0205】 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

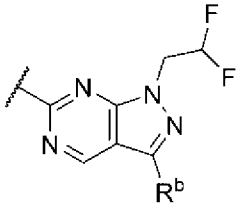
【0206】 在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為未經取代之烷基、鹵烷基或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為未經取代之C_{1-4}烷基；且R^b為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基。

【0207】 在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基、氧雜環丁烷基、-CH_3或-CH_2CH_3；且R^b為2,2-二氟乙基、氧雜環丁烷基、-CH_3或-CH_2CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為-CH_3或-CH_2CH_3。在某些實施例中，R^b為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^a為-CH_3或-CH_2CH_3。

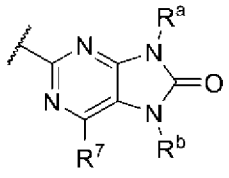
【0208】 在某些實施例中，A為  ；其中R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取

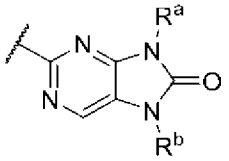
代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^7為氫或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

【0209】 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫或$-CH_3$。

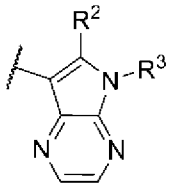
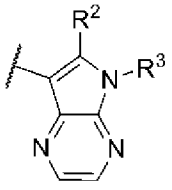
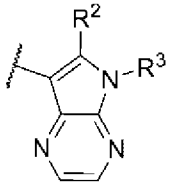
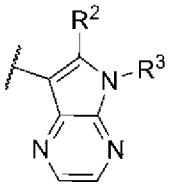
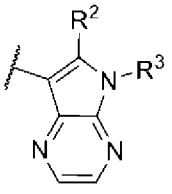
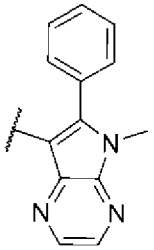
【0210】 在某些實施例中，A為  ；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未

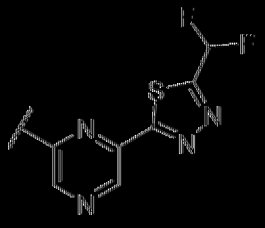
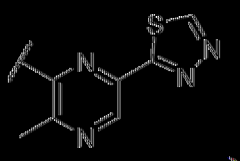
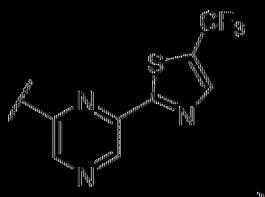
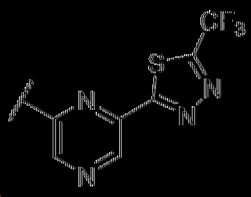
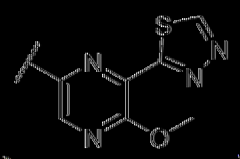
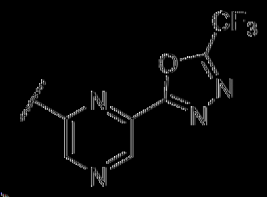
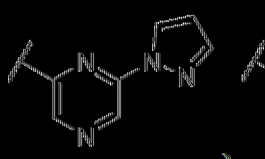
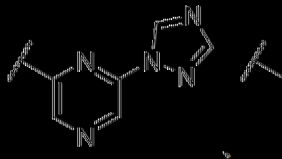
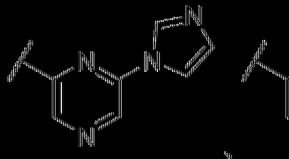
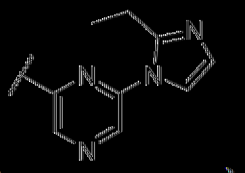
經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}鹵烷氧基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。

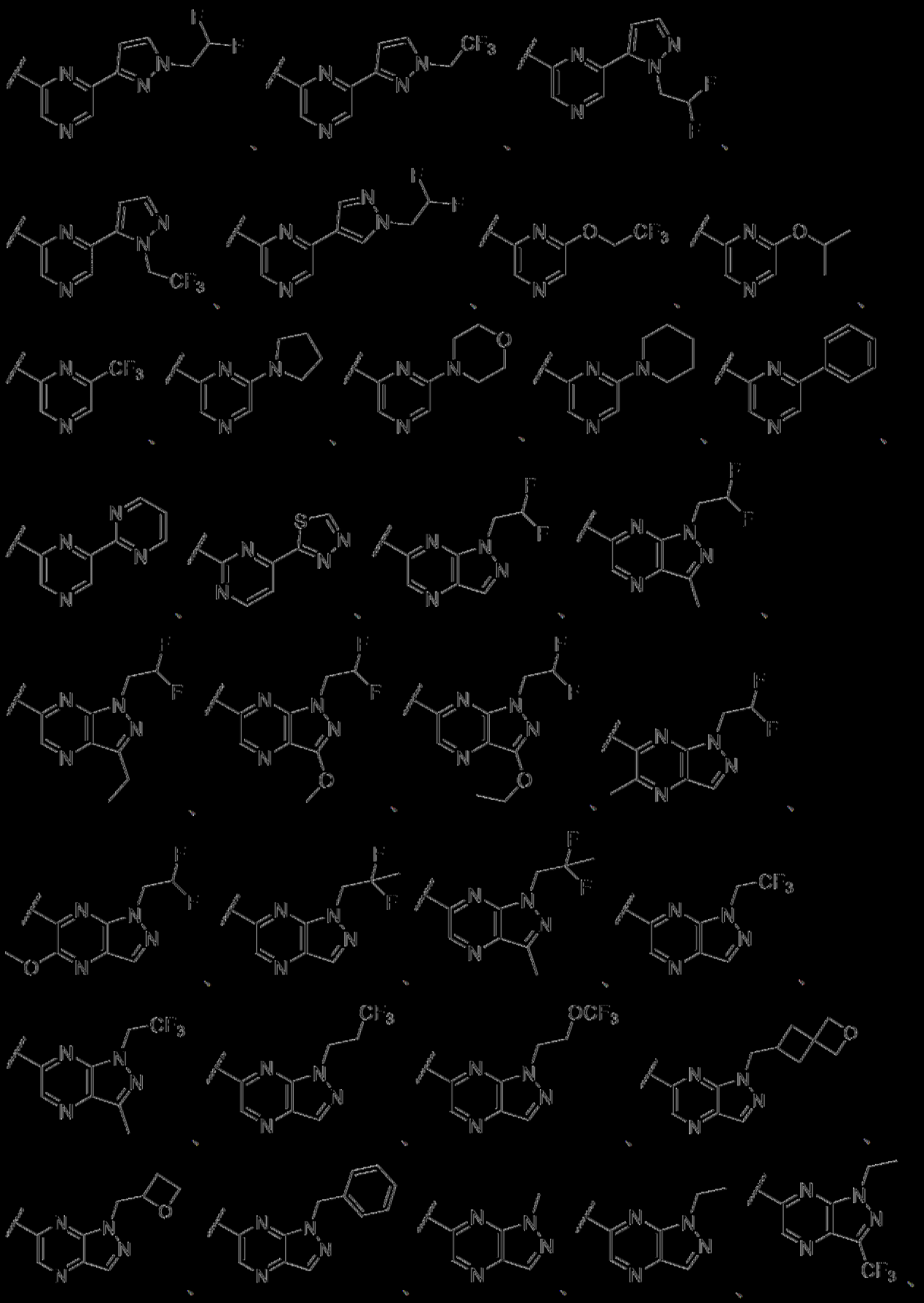
【0211】 在某些實施例中，A為  ；其中R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^7為氫或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。

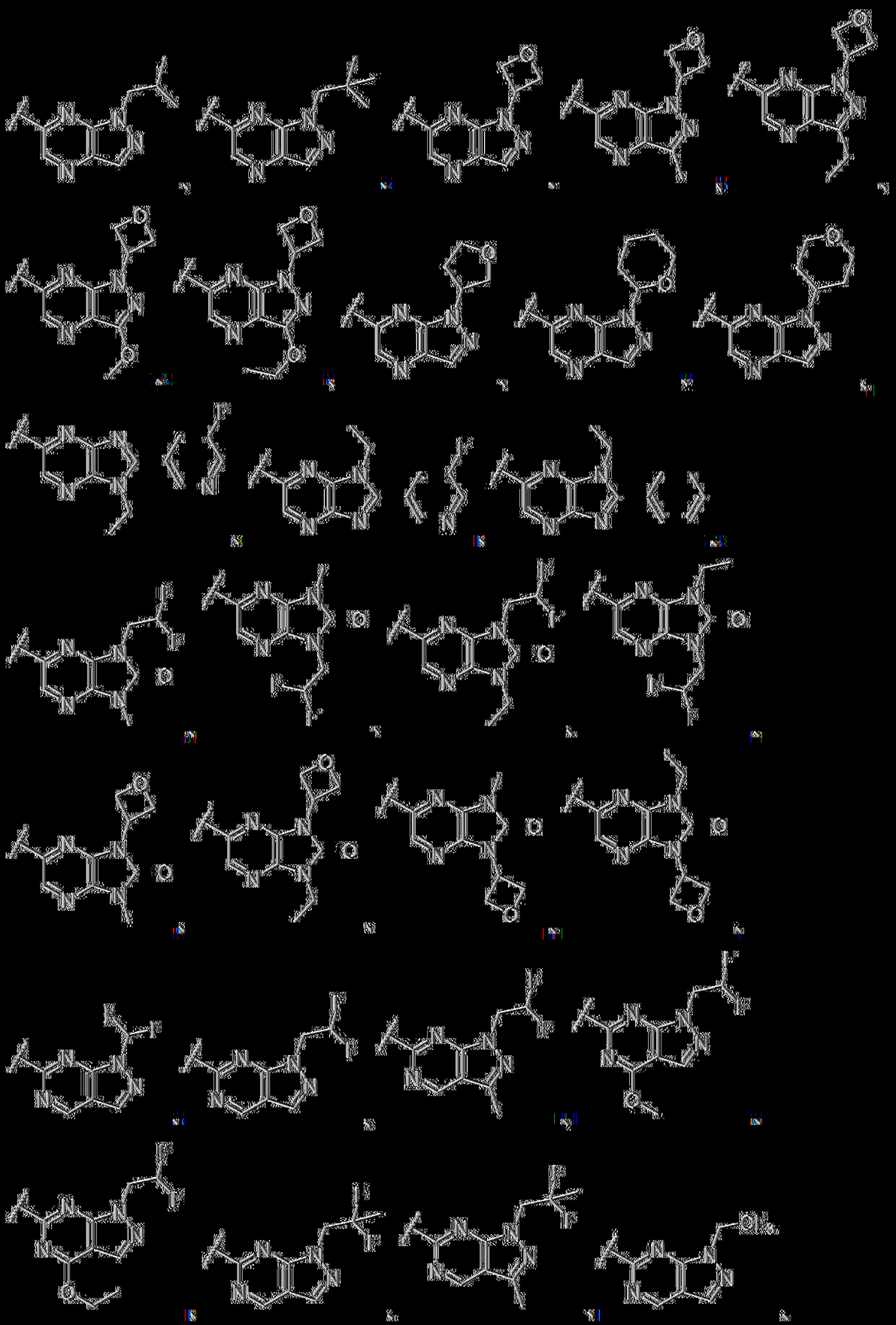
【0212】 在某些實施例中，A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或雜環基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為未經取

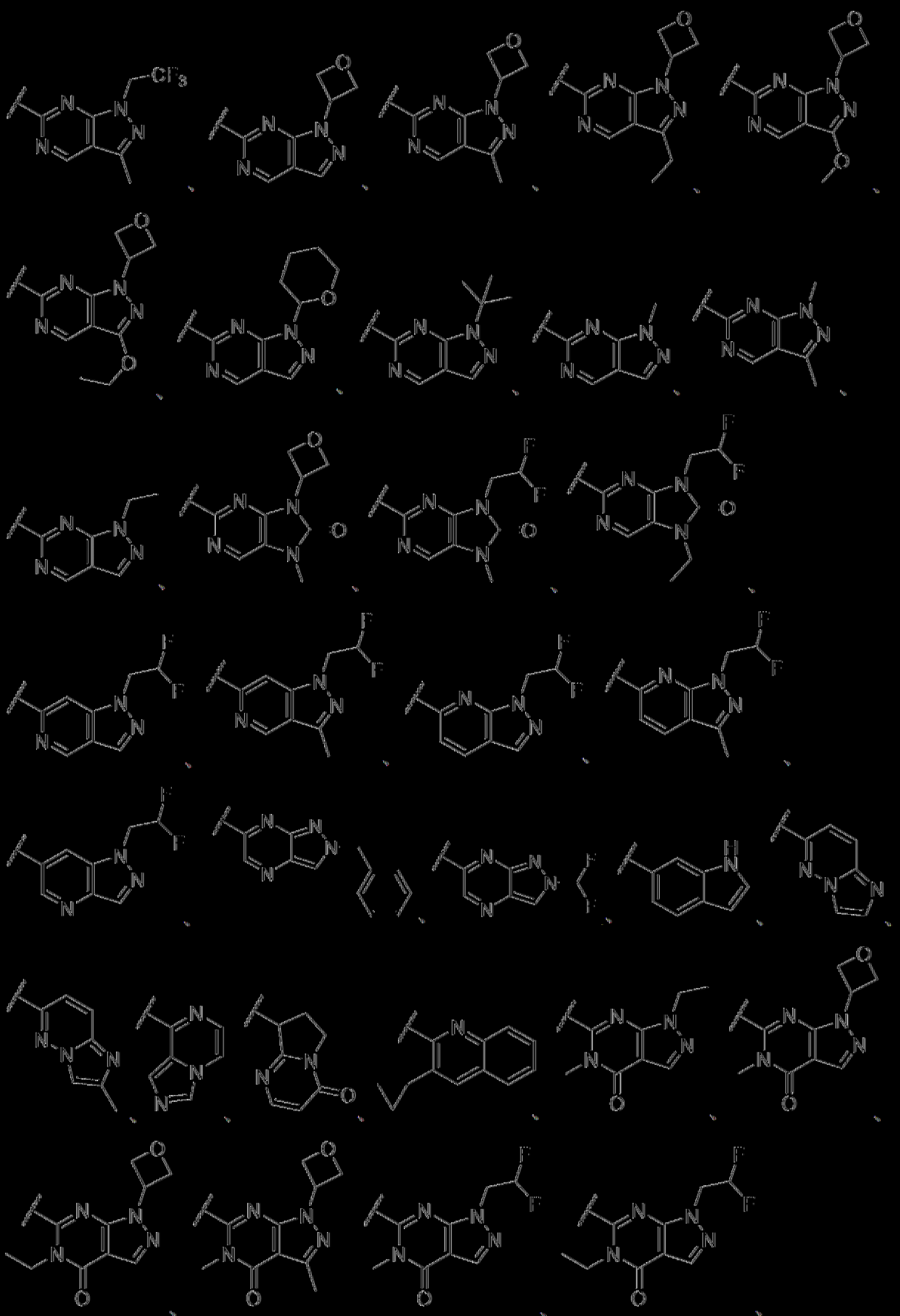
代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為-CH_3或-CH_2CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為-CH_3或-CH_2CH_3。

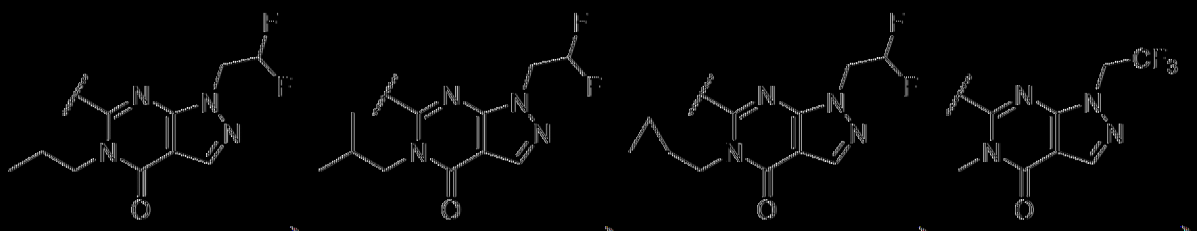
【0213】 在某些實施例中，A為  ；其中R^2及R^3各自獨立地為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在某些實施例中，A為  ；其中R^2及R^3各自獨立地為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，A為  ；其中R^2為經取代或未經取代之烷基，且R^3為經取代或未經取代之芳基。在某些實施例中，A為  ；其中R^2為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，且R^3為經取代或未經取代之苯基。在某些實施例中，A為  ；其中R^2為未經取代之C_{1-4}烷基，且R^3為未經取代之苯基。在某些實施例中，A為  。

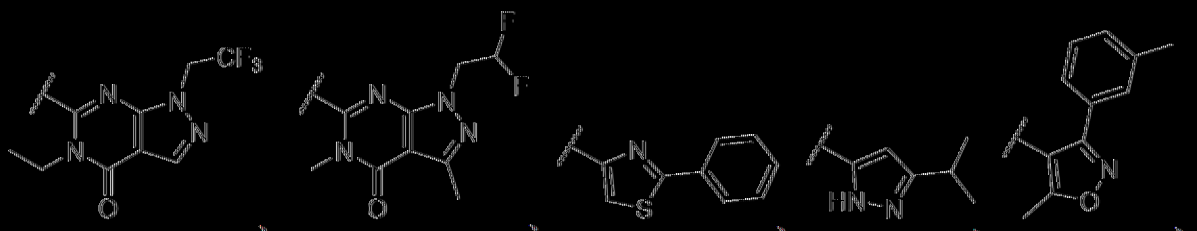
[0214] 在某些實施例中，A為  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、。

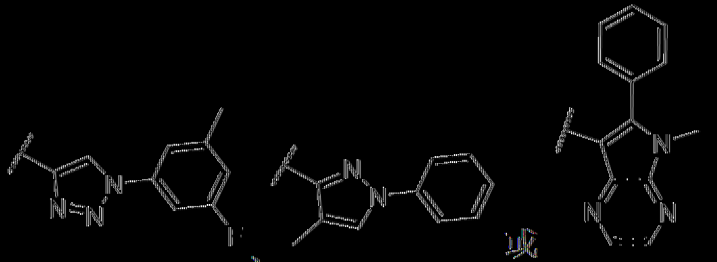






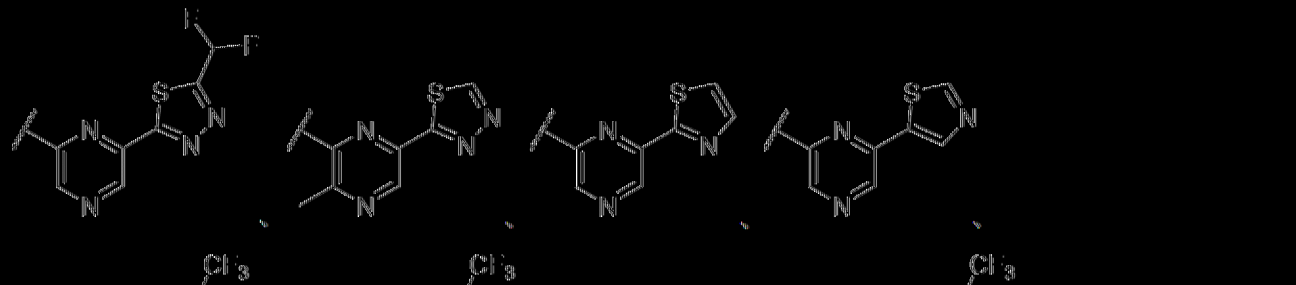


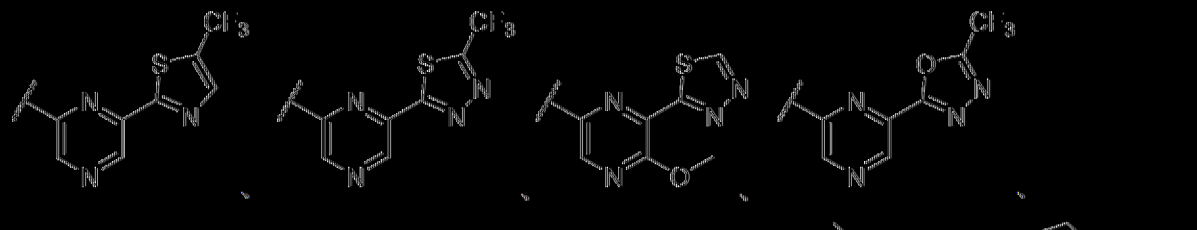


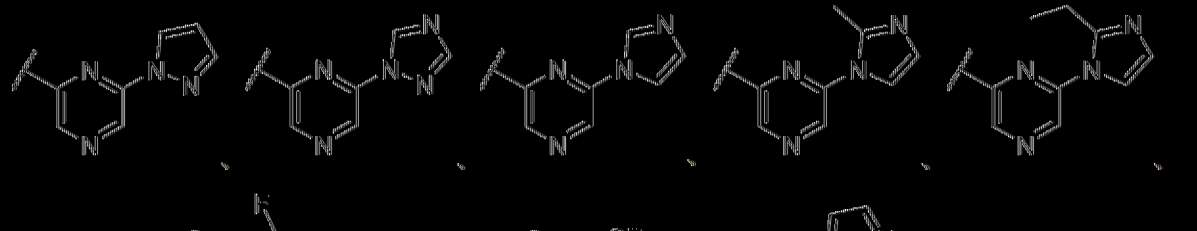

或


。

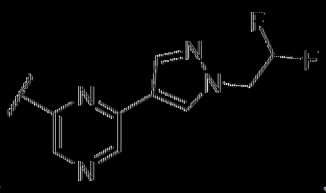
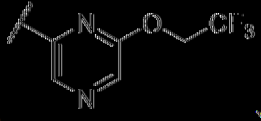
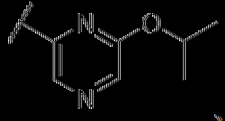
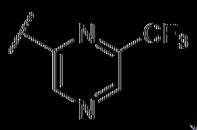
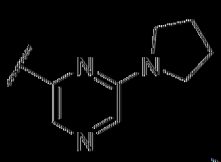
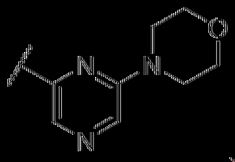
[0215] 在某些實施例中，A為

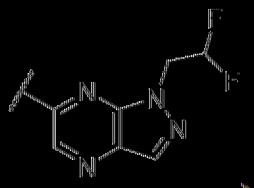




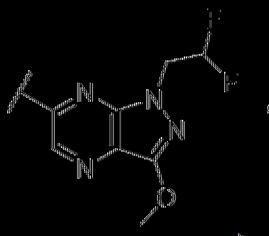
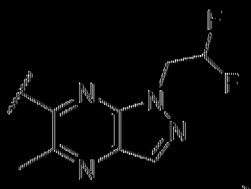
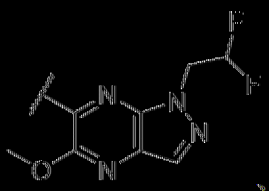
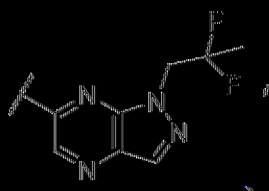
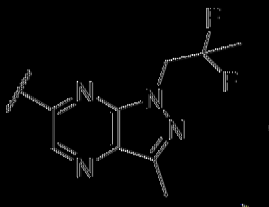
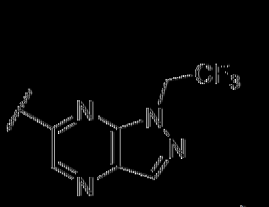
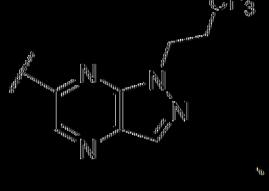
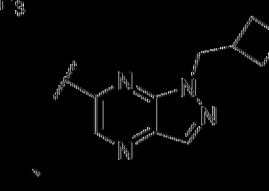
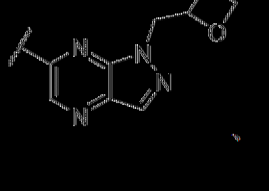
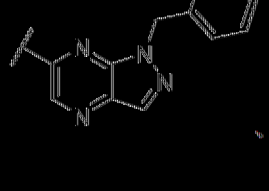
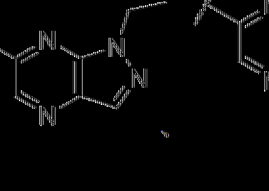
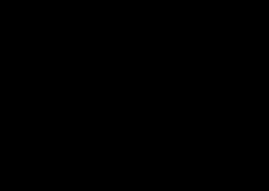
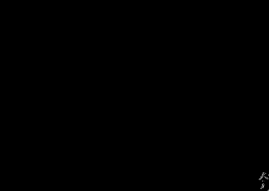
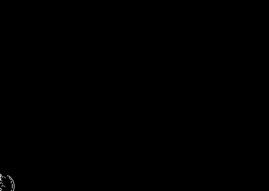
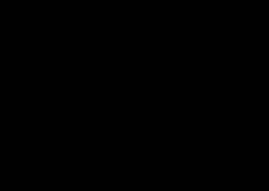


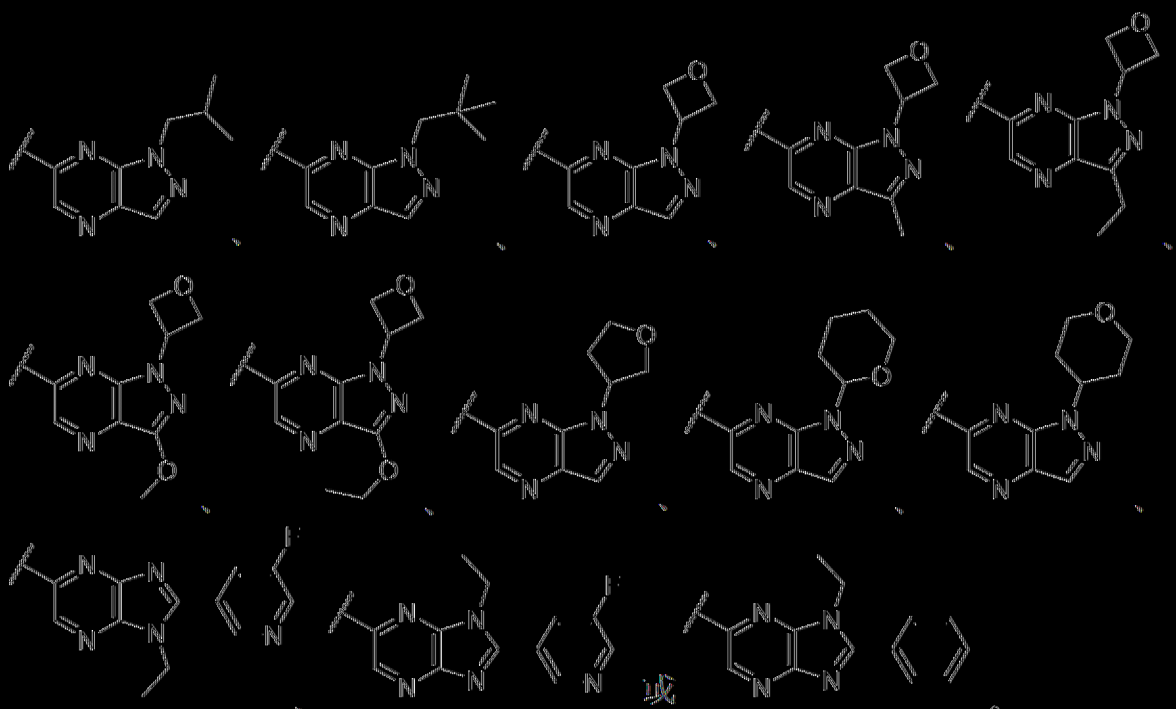



、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或。


、 
、

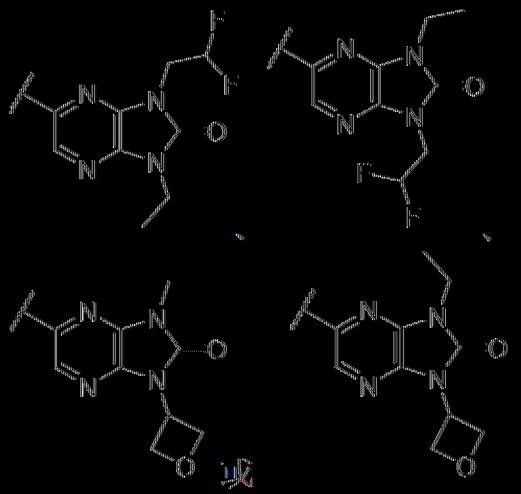
[0216] 在某些實施例中，A為


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、



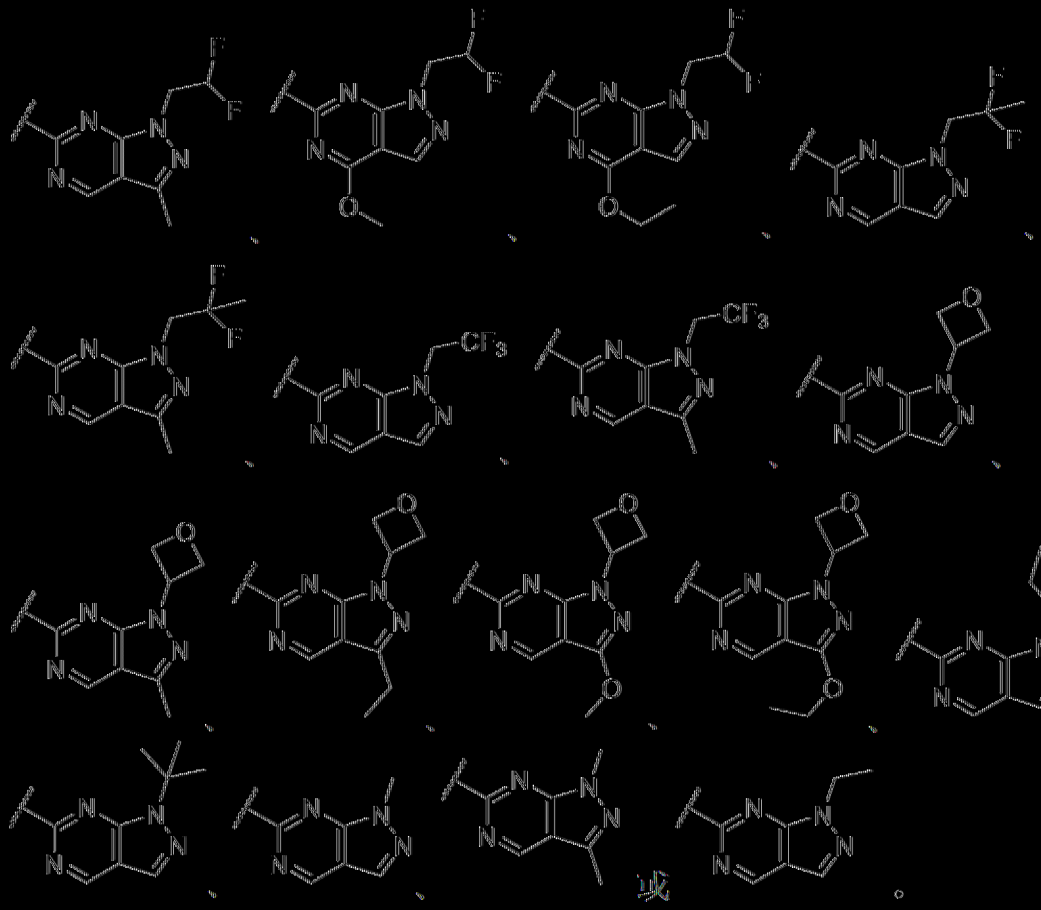
[0217] 在某些實施例中，A為



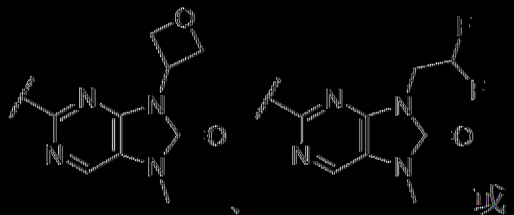


[0218] 在某些實施例中，A為

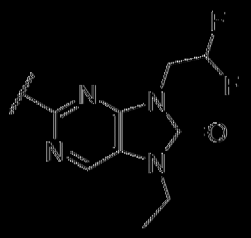




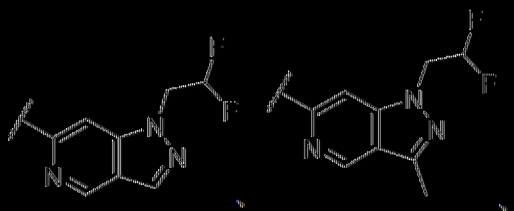
或



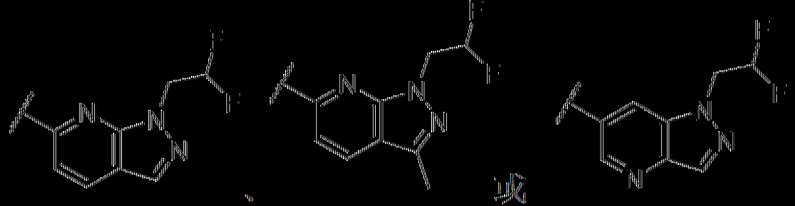
[0219] 在某些實施例中，A為



。

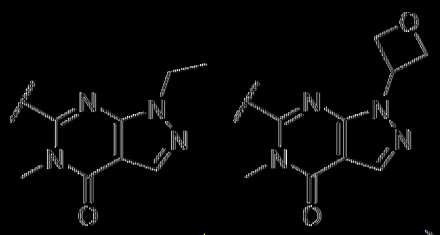
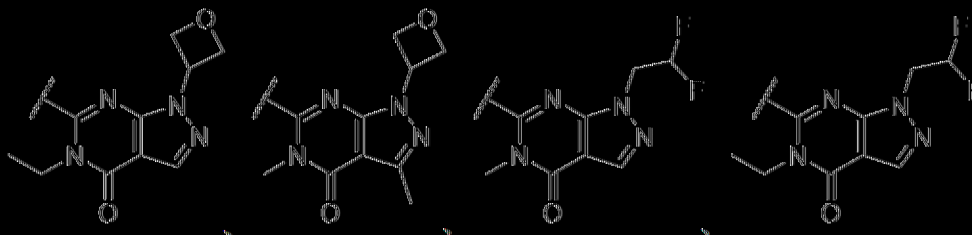
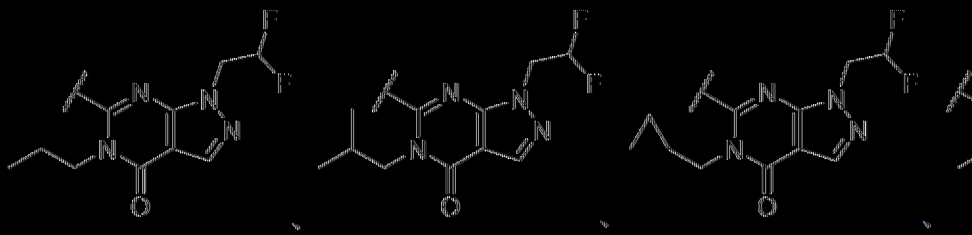
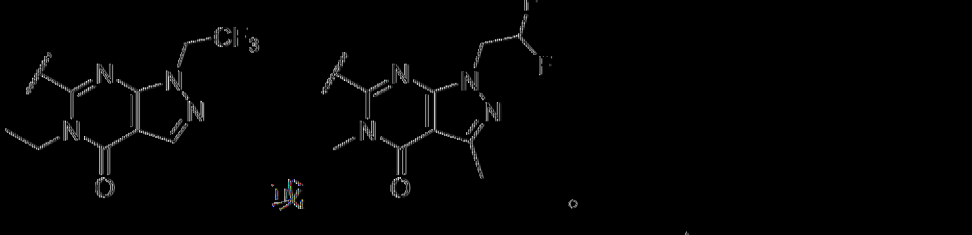


[0220] 在某些實施例中，A為

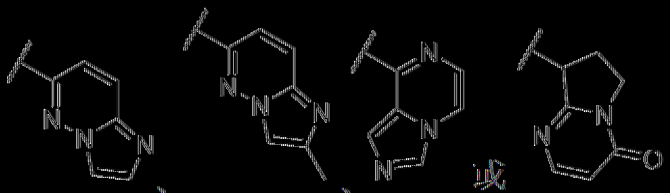
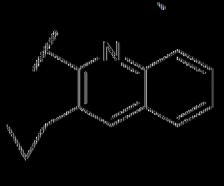
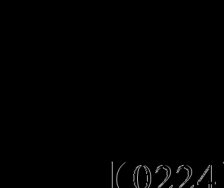


或

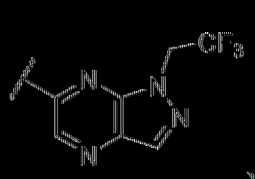
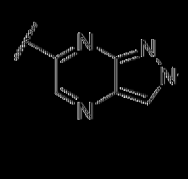
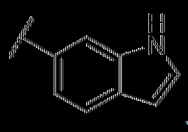
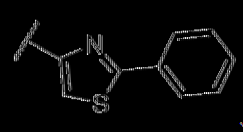
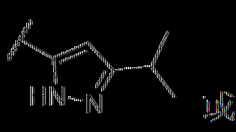
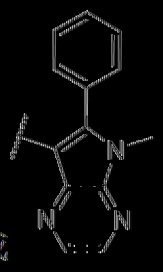
。

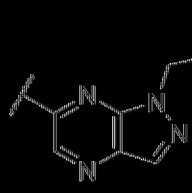
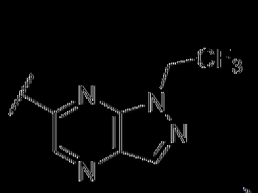
[0221] 在某些實施例中，A為  、  、  、  或。

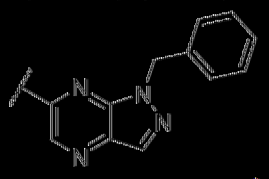
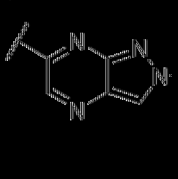
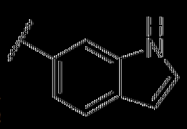
[0222] 在某些實施例中，A為  或。

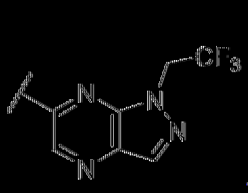
[0223] 在某些實施例中，A為  或  。在某些實施例中，A為  ，

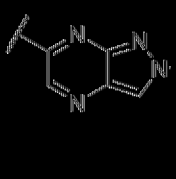
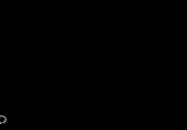
[0224] 在某些實施例中，A為  、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。

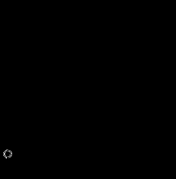
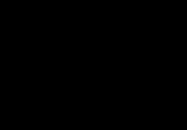

、 
、

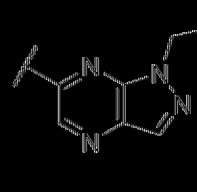
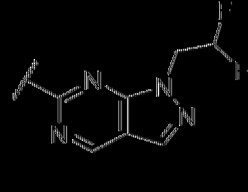
[0225] 在某些實施例中，A為 
、 
、 
、 
或
。


、 
、

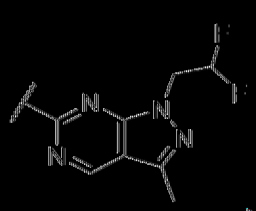
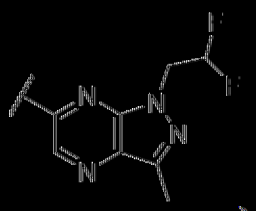
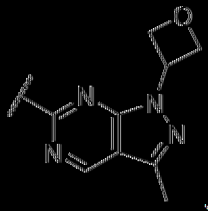
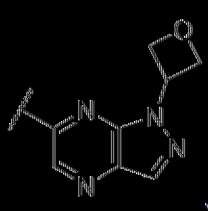
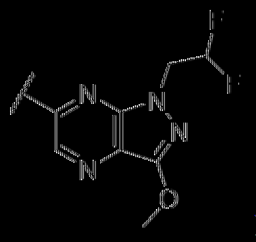
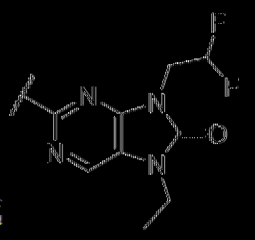
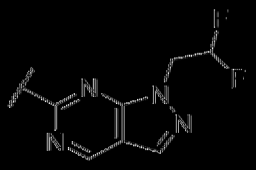
[0226] 在某些實施例中，A為 
、 
、 
、 
或
。

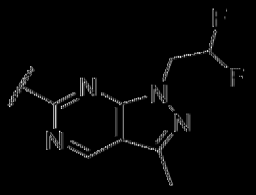
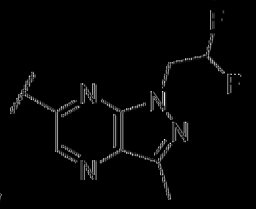
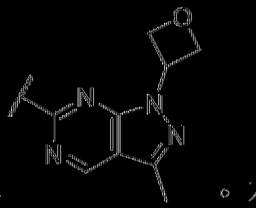
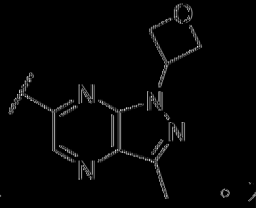
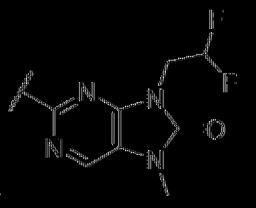
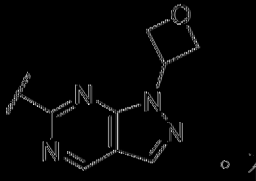
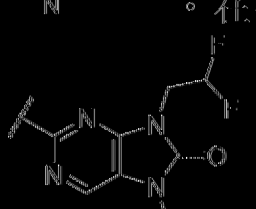
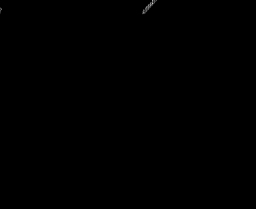
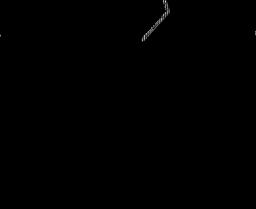

、 
、

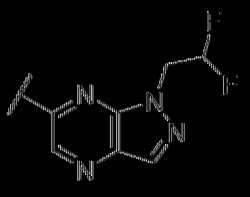
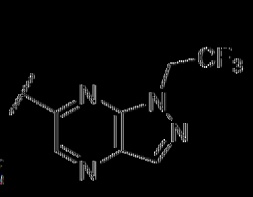
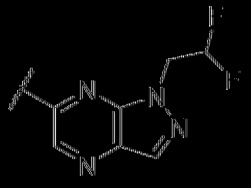
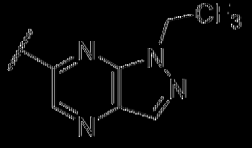
[0227] 在某些實施例中，A為 
、 
、 
、 
或
。

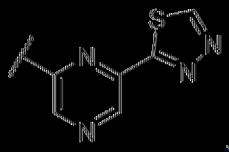
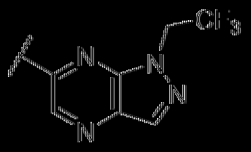
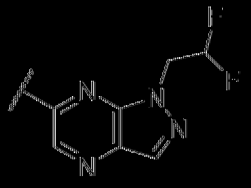

、 
、

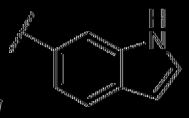
[0228] 在某些實施例中，A為

 、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[0229] 在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。

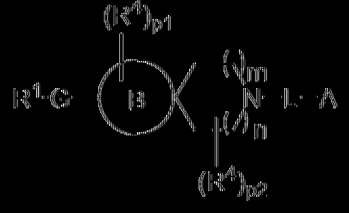
[0230] 在某些實施例中，A為  或  。在某些實施例中，A為  。在某些實施例中，A為  。

[0231] 在某些實施例中，A為  、  或  。在某些實施例中，A為  。

[0232] 在某些實施例中，A為  。

某些實施例

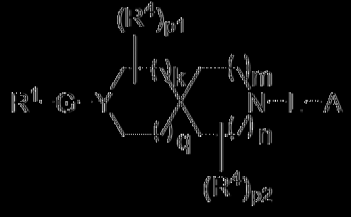
[0233] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-a)：



(I-a) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、R^4、p1、p2、m、n、L及A如本文所定義。

[0234] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-b)：



(I-b)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、R⁴、p1、p2、m、n、L及A如本文所定義；Y為N或CR⁵；R⁵為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基；且k及q各自獨立地為0、1或2。

[0235] 在某些實施例中，Y為N。在某些實施例中，Y為CR⁵。在某些實施例中，Y為CH。

[0236] 在某些實施例中，m為0、1或2；n為0、1或2；k為0、1或2；且q為0、1或2。在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。在某些實施例中，m為2。在某些實施例中，n為0。在某些實施例中，n為1。在某些實施例中，n為2。在某些實施例中，k為0。在某些實施例中，k為1。在某些實施例中，k為2。在某些實施例中，q為0。在某些實施例中，q為1。在某些實施例中，q為2。

[0237] 在某些實施例中，m為0；且n為0。在某些實施例中，m為0；且n為1。在某些實施例中，m為0；且n為2。在某些實施例中，m為1；且n為0。在某些實施例中，m為1；且n為1。在某些實施例中，m為1；且n為2。在某些實施例中，m為2；且n為0。在某些實施例中，m為2；且n為1。在某些實施例中，m為2；且n為2。

[0238] 在某些實施例中，k為0；且q為0。在某些實施例中，k為0；且q為1。在某些實施例中，k為0；且q為2。在某些實施例中，k為1；且q為0。在某些實施例中，k為1；且q為1。在某些實施例中，k為1；且q

為2。在某些實施例中，k為2；且q為0。在某些實施例中，k為2；且q為1。在某些實施例中，k為2；且q為2。

【0239】在某些實施例中，m為0；n為0；k為0；且q為0。*在*某些實施例中，m為0；n為0；k為1；且q為0。*在*某些實施例中，m為0；n為0；k為0；且q為1。在某些實施例中，m為0；n為0；k為1；且q為1。在某些實施例中，m為0；n為0；k為2；且q為0。*在*某些實施例中，m為0；n為0；k為0；且q為2。

【0240】在某些實施例中，m為0；n為1；k為0；且q為0。*在*某些實施例中，m為0；n為1；k為1；且q為0。*在*某些實施例中，m為0；n為1；k為0；且q為1。*在*某些實施例中，m為0；n為1；k為1；且q為1。*在*某些實施例中，m為0；n為1；k為0；且q為2。*在*某些實施例中，m為0；n為1；k為2；且q為0。

【0241】在某些實施例中，m為1；n為0；k為0；且q為0。*在*某些實施例中，m為1；n為0；k為1；且q為0。*在*某些實施例中，m為1；n為0；k為0；且q為1。*在*某些實施例中，m為1；n為0；k為1；且q為1。*在*某些實施例中，m為1；n為0；k為0；且q為2。*在*某些實施例中，m為1；n為0；k為2；且q為0。

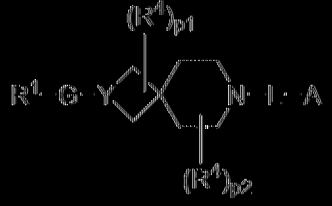
【0242】在某些實施例中，m為1；n為1；k為0；且q為0。在某些實施例中，m為1；n為1；k為1；且q為0。*在*某些實施例中，m為1；n為1；k為0；且q為1。在某些實施例中，m為1；n為1；k為1；且q為1。在某些實施例中，m為1；n為1；k為0；且q為2。*在*某些實施例中，m為1；n為1；k為2；且q為0。

【0243】在某些實施例中，m為0；n為2；k為0；且q為0。*在*某些

實施例中，m為0；n為2；k為1；且q為0。在某些實施例中，m為0；n為2；k為0；且q為1。在某些實施例中，m為0；n為2；k為1；且q為1。在某些實施例中，m為0；n為2；k為0；且q為2。在某些實施例中，m為0；n為2；k為2；且q為0。

[0244] 在某些實施例中，m為2；n為0；k為0；且q為0。在某些實施例中，m為2；n為0；k為1；且q為0。在某些實施例中，m為2；n為0；k為0；且q為1。在某些實施例中，m為2；n為0；k為1；且q為1。在某些實施例中，m為2；n為0；k為0；且q為2。在某些實施例中，m為2；n為0；k為2；且q為0。

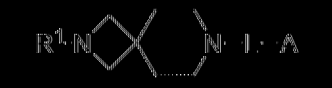
[0245] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-c)：



(I-c)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、L及A如本文所定義。

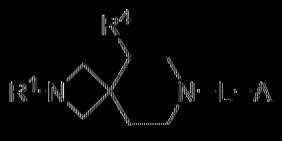
[0246] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-1)：



(I-c-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

[0247] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-2)：

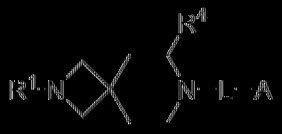


(I-c-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0248〕在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0249〕在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-3)：

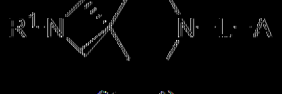


(I-c-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0250〕在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

〔0251〕在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-4)：

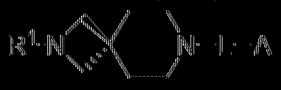


(I-c-4)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本

文所定義。

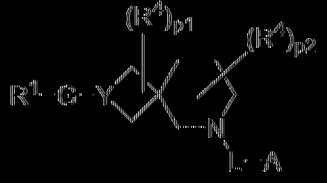
[0252] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-5)：



(I-c-5)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

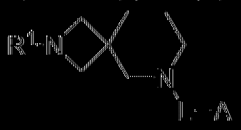
[0253] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-d)：



(I-d)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

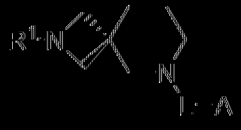
[0254] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-1)：



(I-d-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

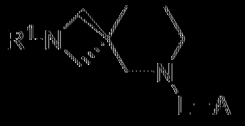
[0255] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-2)：



(I-d-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0256] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-3)：



(I-d-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0257] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-4)：



(I-d-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

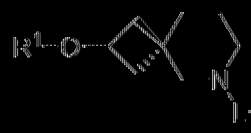
[0258] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-5)：



(I-d-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

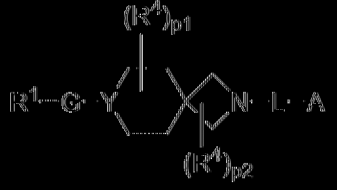
[0259] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-6)：



(I-d-6)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

[02,60] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-c)：



(I-c)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、L及A如本文所定義。

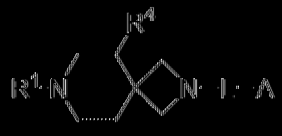
[02,61] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-1)：



(I-c-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

[02,62] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-2)：



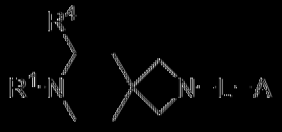
(I-c-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑

合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0263] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

[0264] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-3)：



(I-c-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0265] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

[0266] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-4)：



(I-c-4)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

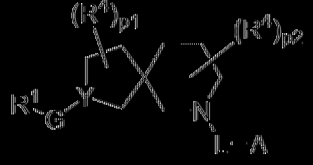
[0267] 在某些實施例中，式(I-c)化合物具有式(I-c-5)：



(I-c-5)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

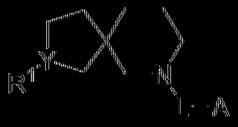
[0268] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-f)：



(I-f)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、L及A如本文所定義。

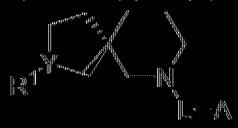
[0269] 在某些實施例中，式(I-f)化合物具有式(I-f-1)：



(I-f-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

[0270] 在某些實施例中，式(I-f)化合物具有式(I-f-2)：

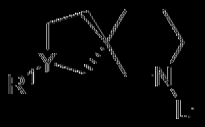


(I-f-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本

文所定義。

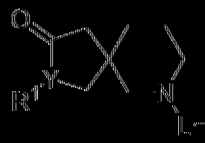
[0271] 在某些實施例中，式(I-f)化合物具有式(I-f-3)：



(I-f-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

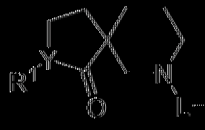
[0272] 在某些實施例中，式(I-f)化合物具有式(I-f-4)：



(I-f-4)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

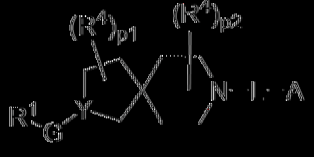
[0273] 在某些實施例中，式(I-f)化合物具有式(I-f-5)：



(I-f-5)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

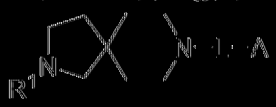
[0274] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-g)：



(I-p) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、L及A如本文所定義。

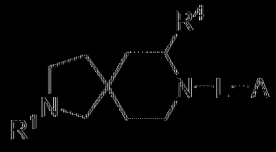
[0275] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-1)：



(I-g-1) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

[0276] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-2)：

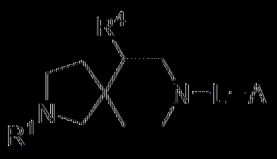


(I-g-2) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、R4、L及A如本文所定義。

[0277] 在某些實施例中，R4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R4為經取代或未經取代之C1-4烷基。在某些實施例中，R4為未經取代之C1-4烷基或C1-4氘烷基。

[0278] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-3)：

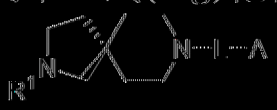


(I-g-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0279] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

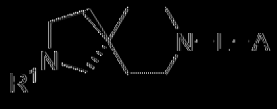
[0280] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-4)：



(I-g-4)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

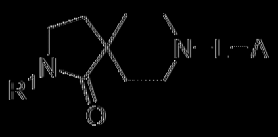
[0281] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-5)：



(I-g-5)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

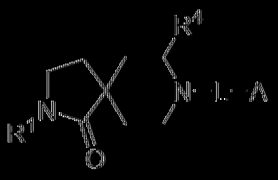
[0282] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-6)：



(I-g-6)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0283] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-7)：

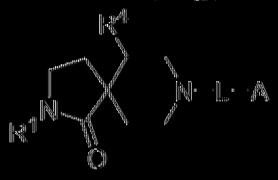


(I-g-7)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0284] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氘烷基。

[0285] 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-8)：



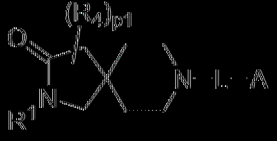
(I-g-8)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0286] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代

或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0287〕在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-9)：



(I-g-9)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、p1、L及A如本文所定義。

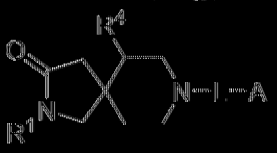
〔0288〕在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-10)：



(I-g-10)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

〔0289〕在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-11)：



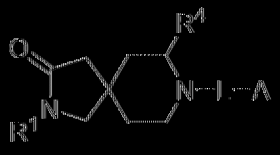
(I-g-11)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0290〕在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代

或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0291〕 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-12)：



(I-g-12)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0292〕 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

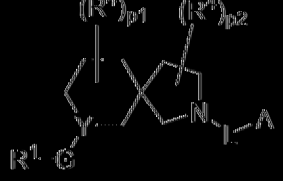
〔0293〕 在某些實施例中，式(I-g)化合物具有式(I-g-13)：



(I-g-13)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及A如本文所定義。

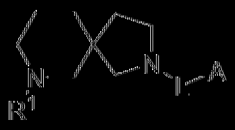
〔0294〕 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-h)：



(I-h)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

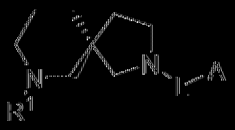
[0295] 在某些實施例中，式(I-b)化合物具有式(I-b-1)：



(I-b-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

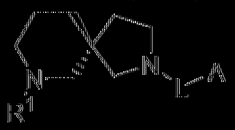
[0296] 在某些實施例中，式(I-b)化合物具有式(I-b-2)：



(I-b-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

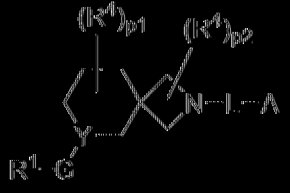
[0297] 在某些實施例中，式(I-b)化合物具有式(I-b-3)：



(I-b-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0298] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-c)：



(I-i) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

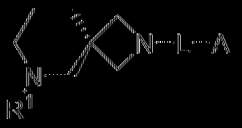
[0299] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-1)：



(I-i-1) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

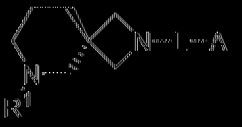
[0300] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-2)：



(I-i-2) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0301] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-3)：

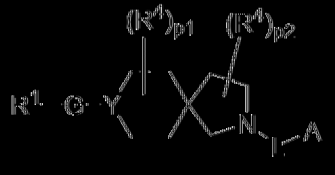


(I-i-3) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑

合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R[1]、L及A如本文所定義。

[0302] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-j)：



(I-j)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R[1]、G、Y、R[4]、p1、p2、L及A如本文所定義。

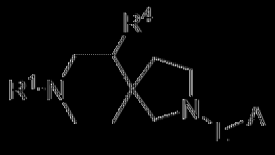
[0303] 在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-1)：



(I-j-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R[1]、L及A如本文所定義。

[0304] 在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-2)：



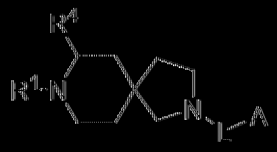
(I-j-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R[1]、R[4]、L及A如本文所定義。

[0305] 在某些實施例中，R[4]為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R[4]為經取代或未經取代之C[1-4]烷

其或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0306〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-3)：

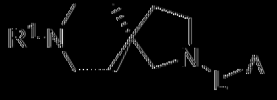


(I-j-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0307〕在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

〔0308〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-4)：



(I-j-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

〔0309〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-5)：



(I-j-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本

文所定義。

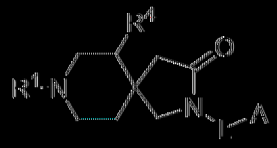
〔0310〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-6)：



(I-j-6)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

〔0311〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-7)：

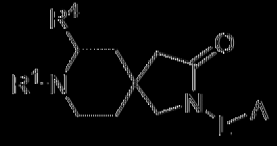


(I-j-7)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0312〕在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0313〕在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-8)：



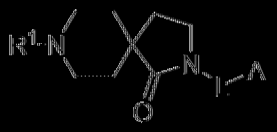
(I-j-8)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A

如本文所定義。

[0314] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氘烷基。

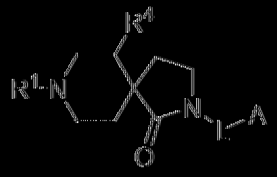
[0315] 在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-9)：



(I-j-9)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

[0316] 在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-10)：

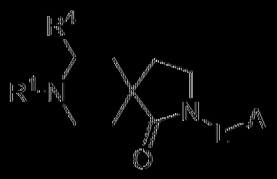


(I-j-10)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0317] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氘烷氧基。

[0318] 在某些實施例中，式(I-j)化合物具有式(I-j-11)：

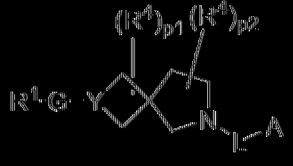


(I-j-11) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0319] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氘烷基。

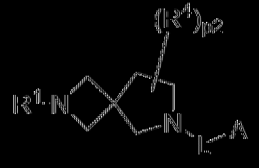
[0320] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-k)：



(I-k) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

[0321] 在某些實施例中，式(I-k)化合物具有式(I-k-1)：



(I-k-1) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、p2、L及A如本文所定義。

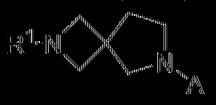
[0322] 在某些實施例中，式(I-k)化合物具有式(I-k-2)：



(I-k-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

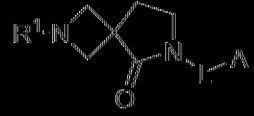
[0323] 在某些實施例中，式(I-k)化合物具有式(I-k-3)：



(I-k-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及A如本文所定義。

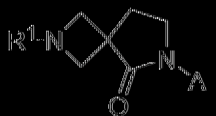
[0324] 在某些實施例中，式(I-k)化合物具有式(I-k-4)：



(I-k-4)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

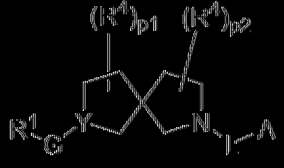
[0325] 在某些實施例中，式(I-k)化合物具有式(I-k-5)：



(I-k-5)　　，

[0326] 或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及A

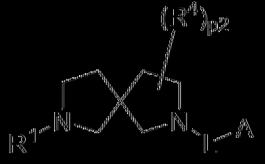
如本文所定義。在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-1)：



(I-1)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

[0327] 在某些實施例中，式(I-1)化合物具有式(I-1-1)：



(I-1-1)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、p2、L及A如本文所定義。

[0328] 在某些實施例中，式(I-1)化合物具有式(I-1-2)：



(I-1-2)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

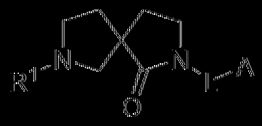
[0329] 在某些實施例中，式(I-1)化合物具有式(I-1-3)：



(I-1-3)　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及A如本文所定義。

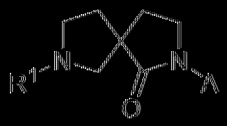
[0330] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-4)：



(I-d-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、L及A如本文所定義。

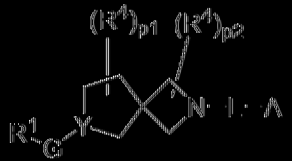
[0331] 在某些實施例中，式(I-d)化合物具有式(I-d-5)：



(I-d-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及A如本文所定義。

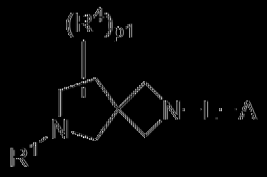
[0332] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-m)：



(I-m)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、L及A如本文所定義。

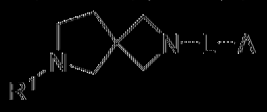
[0333] 在某些實施例中，式(I-m)化合物具有式(I-m-1)：



(I-m-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、R4、p1、L及A如本文所定義。

[0334] 在某些實施例中，式(I-m)化合物具有式(I-m-2)：



(I-m-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、L及A如本文所定義。

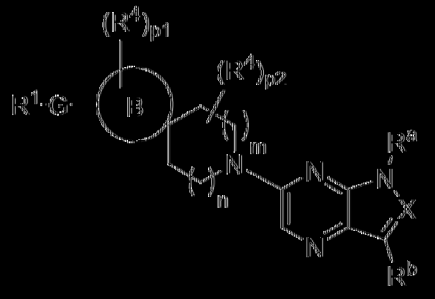
[0335] 在某些實施例中，式(I-m)化合物具有式(I-m-3)：



(I-m-3)　　，

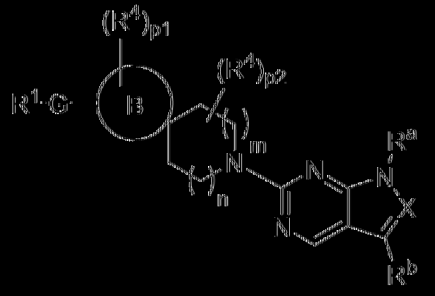
或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1及A如本文所定義。

[0336] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-n) or (I-n')：



(I-m)

、



(I-m²)

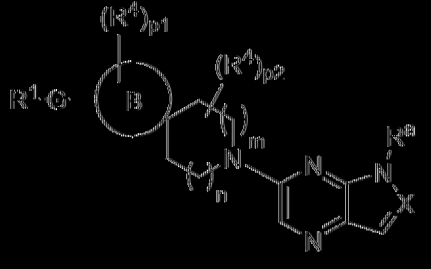
，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、B、R⁴、p1、p2、m及n如本文所定義；X為N或CRᵃ；各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且Rᵇ為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[0337] 在某些實施例中，各Rᵃ獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基；且Rᵇ為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N或CH。在某些實施例中，X為N。在某些實施例中，X為CH。在某些實施例中，X為N或CH；Rᵃ為氫或鹵烷基；且Rᵇ為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N或CH；Rᵃ為氫或氟烷基；且Rᵇ為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N或CH；Rᵃ為氫或C₁₋₄氟烷基；且Rᵇ為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；Rᵃ為氫或鹵烷基；

且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或氟烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氫或C_{1-4}氟烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為鹵烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為氟烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為N；R^a為C_{1-4}氟烷基；且R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫。

[0338] 在某些實施例中，式(I-m)化合物具有式(I-m-1)：



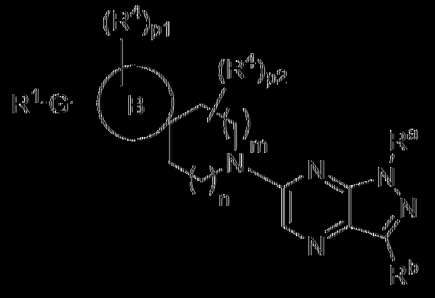
(I-m-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、B、R^4、p1、p2、m及n如本文所定義；X為N或CR^a；且各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

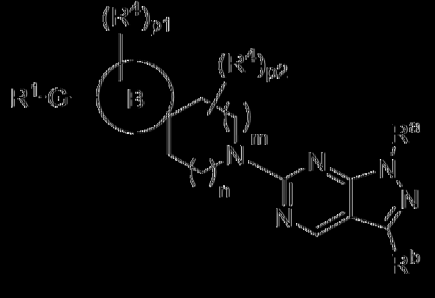
[0339] 在某些實施例中，各R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之

烷基。在某些實施例中，X為N或CH。在某些實施例中，X為N。在某些實施例中，X為CH。在某些實施例中，X為N或CH；且R^a為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為N或CH；且R^a為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為N或CH；且R^a為氫或C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為氫或C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為鹵烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為氟烷基。在某些實施例中，X為N；且R^a為C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫或C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且R^a為氫。

[0340] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-o)或(I-o')：



(I-o)，

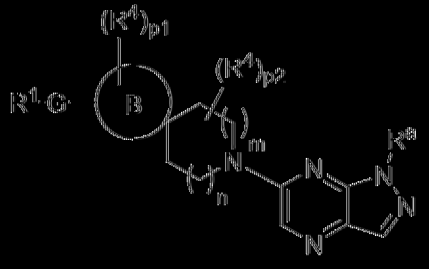


(I-o')，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、B、

R^4、p1、p2、m及n如本文所定義；R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

〔0341〕在某些實施例中，式(I-o)化合物具有式(I-o-1)：

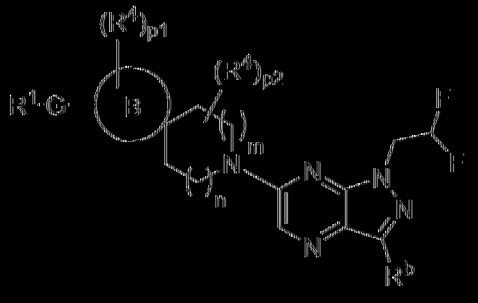


(I-o-1)，

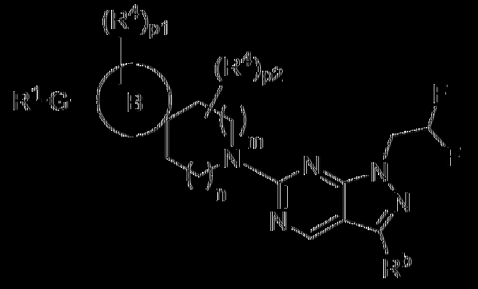
或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、B、R^4、p1、p2、m及n如本文所定義；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

〔0342〕在式(I-o)之某些實施例中，R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基。在某些實施例中，R^a為氟烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基。在某些實施例中，R^a為2,2,2-三氟乙基。

〔0343〕在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-p)或(I-p')：



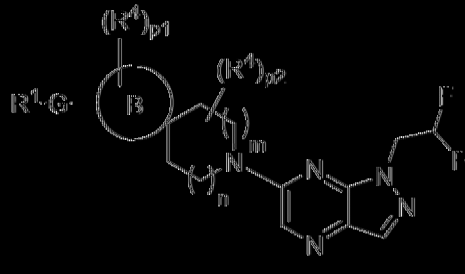
(I-p)



(I-p')

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、B、R^4、p1、p2、m及n如本文所定義；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

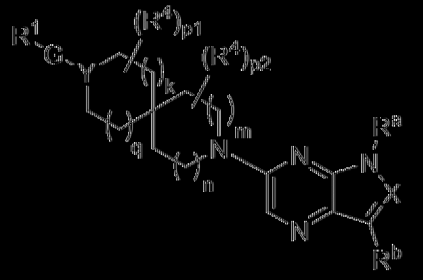
[0344] 在某些實施例中，式(I-p)化合物具有式(I-p-1)：



(I-p-1)

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、B、R^4、p1、p2、m及n如本文所定義。

[0345] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-q)：

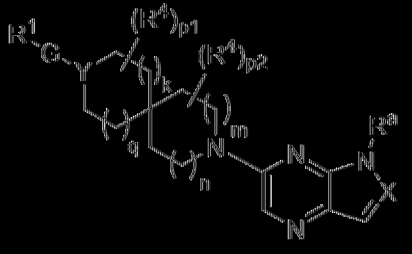


(I-q)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRa；各Ra獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且Rb為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[0346] 在式(I-m)之某些實施例中，各Ra獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，X為N或CH。在某些實施例中，X為N。在某些實施例中，X為CH。在某些實施例中，X為N或CH；且Ra為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為N或CH；且Ra為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為N或CH；且Ra為氫或C1-4氟烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為氫或C1-4氟烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為鹵烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為氟烷基。在某些實施例中，X為N；且Ra為C1-4氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且Ra為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，X為CH；且Ra為氫或鹵烷基。在某些實施例中，X為CH；且Ra為氫或氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且Ra為氫或C1-4氟烷基。在某些實施例中，X為CH；且Ra為氫。

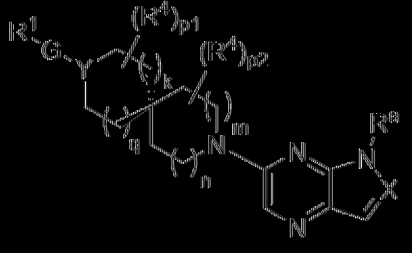
[0347] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-q-1)：



(I-q-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRᵃ；且各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

[0348] 在某些實施例中，式(I-q)化合物具有式(I-q-2)：



(I-q-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRᵃ；且各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

[0349] 在某些實施例中，式(I-q)化合物具有式(I-q-3)：



(I-q-3)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑

介物、水介物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRᵃ；且各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

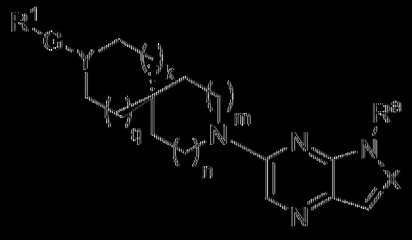
〔0350〕在某些實施例中，式(I-q)化合物具有式(I-q-4)：



(I-q-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑介物、水介物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRᵃ；且各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

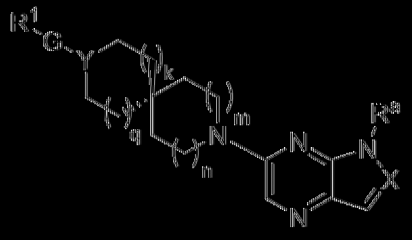
〔0351〕在某些實施例中，式(I-q)化合物具有式(I-q-5)：



(I-q-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑介物、水介物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRᵃ；且各Rᵃ獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

〔0352〕在某些實施例中，式(I-q)化合物具有式(I-q-6)：



(I-q6)

，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRa；且各Ra獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

[0353] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-r)：



(I-r)

，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；Ra為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且Rb為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[0354] 在式(I-r)之某些實施例中，Ra為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，Ra為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，Ra為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，Ra為鹵烷基。在某些實施例中，Ra為氟烷基。在某些實施例中，Ra為C1-4氟烷基。在某些實施例中，Ra為2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。

在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基。在某些實施例中，R^a為2,2,2-三氟乙基。

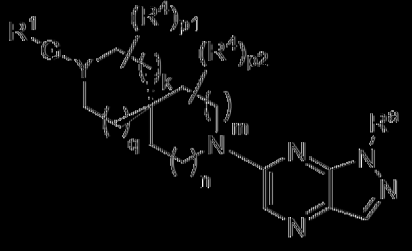
[0355] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-r-1)：



(I-r-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

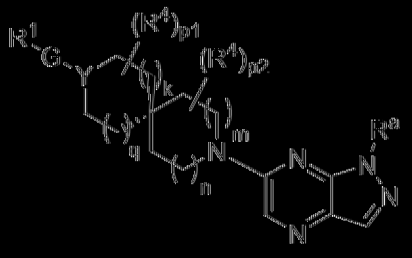
[0356] 在某些實施例中，式(I-r)化合物具有式(I-r-2)：



(I-r-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

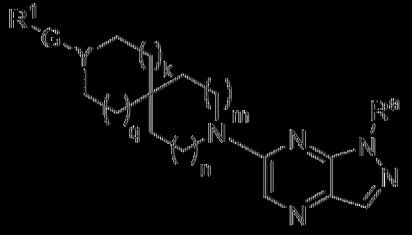
[0357] 在某些實施例中，式(I-r)化合物具有式(I-r-3)：



(I-r-3) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRa；且Ra為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

[0358] 在某些實施例中，式(I-r)化合物具有式(I-r-4)：



(I-r-4) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、R4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CRa；且Ra為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

[0359] 在某些實施例中，式(I-r)化合物具有式(I-r-5)：

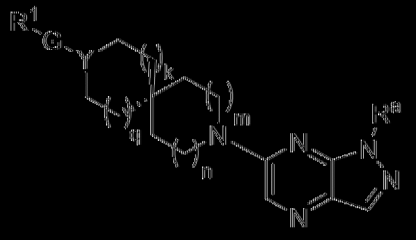


(I-r-5) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R1、G、Y、

R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CR^a；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

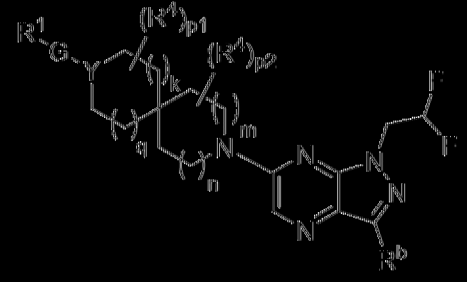
[0360] 在某些實施例中，式(I-r)化合物具有式(I-r-6)：



(I-r-6)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；X為N或CR^a；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

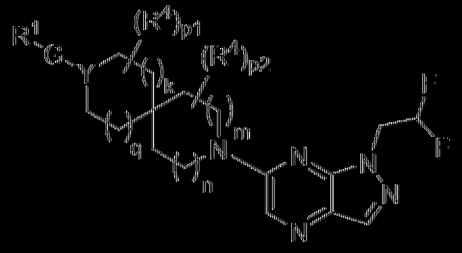
[0361] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-s)：



(I-s)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

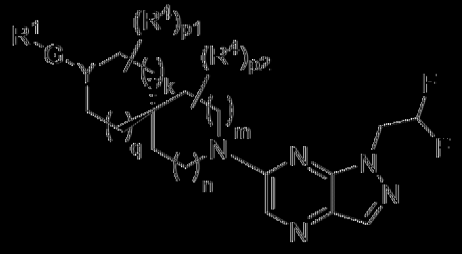
[0362] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-1)：



(I-s-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

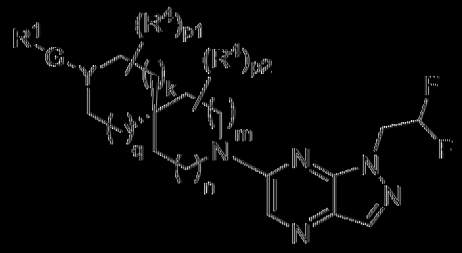
[0363] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-2)：



(I-s-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

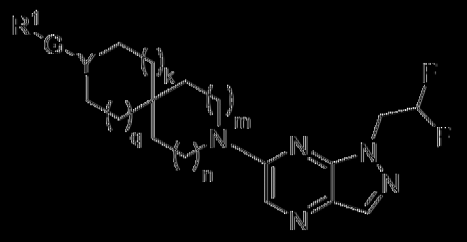
[0364] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-3)：



(I-s-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R¹、G、Y、R⁴、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

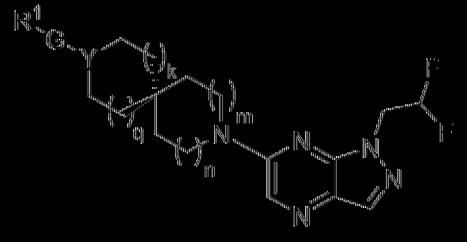
[0365] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-4)：



(I-s-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

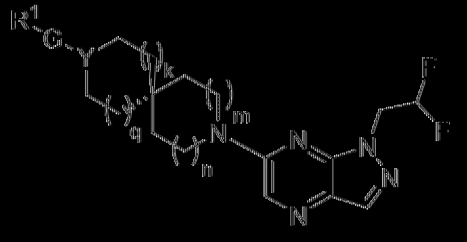
[0366] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-5)：



(I-s-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

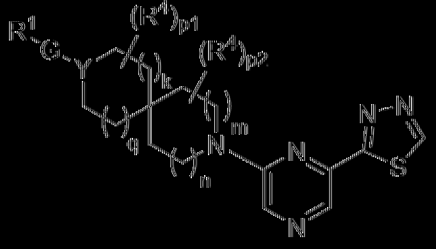
[0367] 在某些實施例中，式(I-s)化合物具有式(I-s-6)：



(I-s-6)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

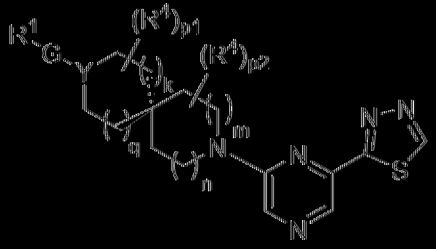
[0368] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-t)：



(I-t)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

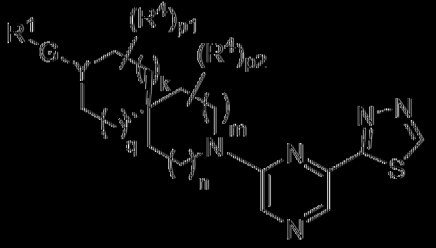
[0369] 在某些實施例中，式(I-t)化合物具有式(I-t-1)：



(I-t-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0370] 在某些實施例中，式(I-t)化合物具有式(I-t-2)：

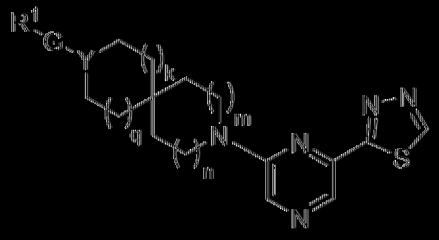


(I-t-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、

R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

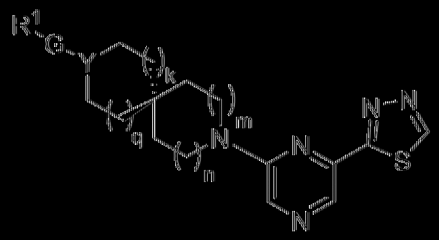
[0371] 在某些實施例中，式(I-t)化合物具有式(I-t-3)：



(I-t-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0372] 在某些實施例中，式(I-t)化合物具有式(I-t-4)：



(I-t-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0373] 在某些實施例中，式(I-t)化合物具有式(I-t-5)：

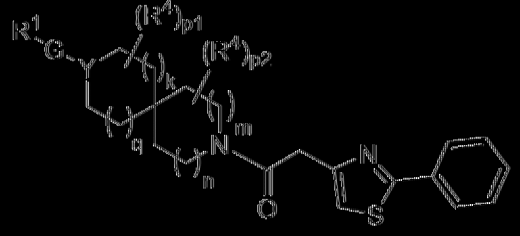


(I-t-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、

R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

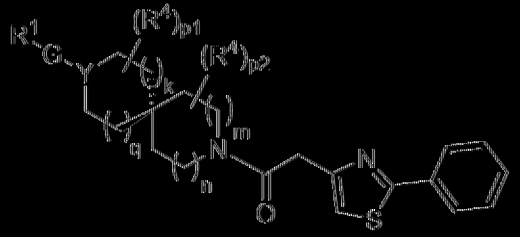
[0374] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-u)：



(I-u)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

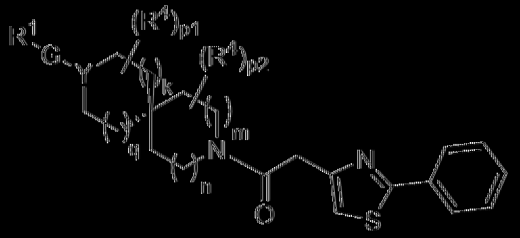
[0375] 在某些實施例中，式(I-u)化合物具有式(I-u-1)：



(I-u-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0376] 在某些實施例中，式(I-u)化合物具有式(I-u-2)：

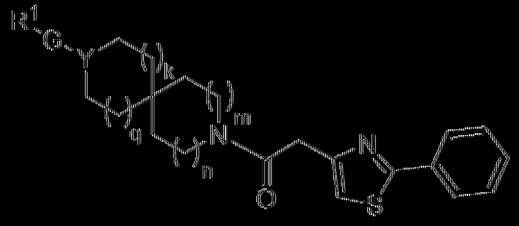


(I-u-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、

R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

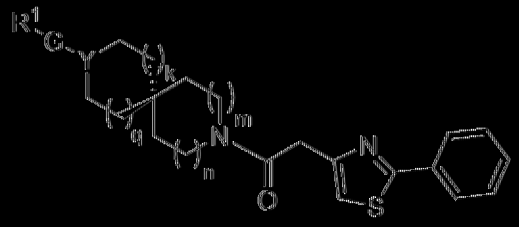
[0377] 在某些實施例中，式(I-u)化合物具有式(I-u-3)：



(I-u-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0378] 在某些實施例中，式(I-u)化合物具有式(I-u-4)：



(I-u-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0379] 在某些實施例中，式(I-u)化合物具有式(I-u-5)：



(I-u-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、G、Y、

R^4、p1、p2、m、n、k及q如本文所定義。

[0380] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-v)：



(I-v)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

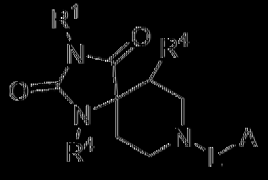
[0381] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-v-1)：



(I-v-1)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0382] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-v-2)：



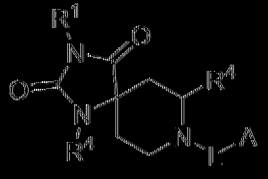
(I-v-2)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

[0383] 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代

或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基或經取代或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、未經取代之C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}氟烷氧基。

〔0384〕 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-v-3)：

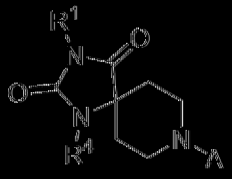


(I-v-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4、L及A如本文所定義。

〔0385〕 在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^4為經取代或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^4為未經取代之C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基。

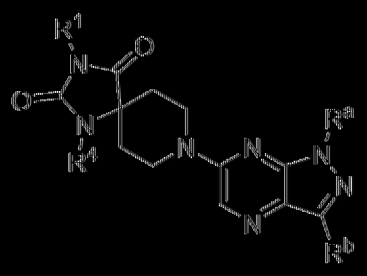
〔0386〕 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-v-4)：



(I-v-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4及A如本文所定義。

〔0387〕 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-w)：

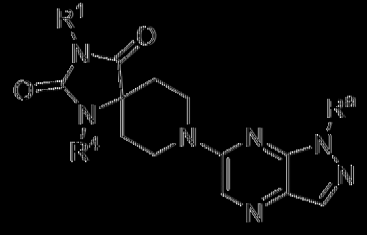


(I-w) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4及A如本文所定義；R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[0388] 在式(I-w)之某些實施例中，R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基。在某些實施例中，R^a為氟烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}氟烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基。在某些實施例中，R^a為2,2,2-三氟乙基。

[0389] 在某些實施例中，式(I-x)化合物具有式(I-w-1)：

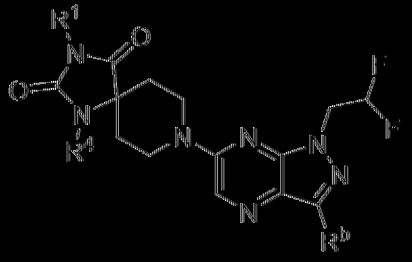


(I-w-1) ，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1、R^4及A如本

文所定義；且R^a為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。

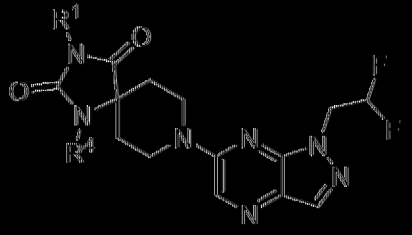
[0390] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-w-2)：



(I-w-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及R^4如本文所定義；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

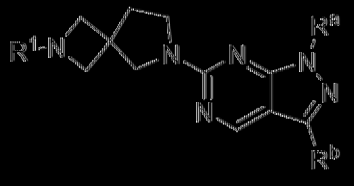
[0391] 在某些實施例中，式(I-w)化合物具有式(I-w-3)：



(I-w-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1及R^4如本文所定義。

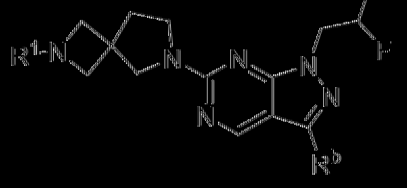
[0392] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-x)：



(I-x)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫或$-CH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。

[0393] 在某些實施例中，式(I-x)化合物具有式(I-x-1)：

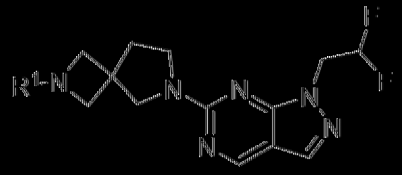


(I-x-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫、未經

取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^b為氫或$-CH_3$。在某些實施例中，R^b為氫。

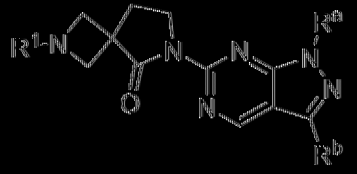
[0394] 在某些實施例中，式(I-x)化合物具有式(I-x-2)：



(I-x-2)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義。

[0395] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-y)：

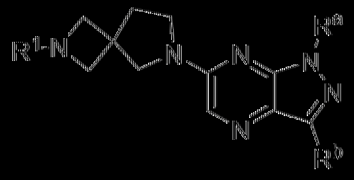


(I-y)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；且R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、

未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫或$-CH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。

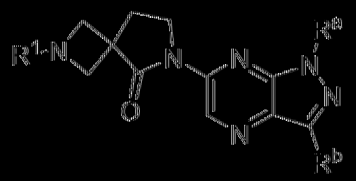
[0396] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-z)：



(I-z)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基烷基、雜環基烷基、芳基烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。

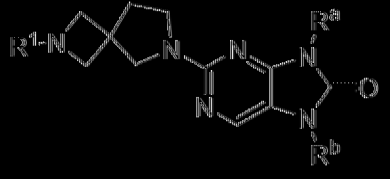
[0397] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-aa)：



(I-aa)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基烷基、雜環基烷基、芳基烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。

[0398] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-bb)：



(I-bb)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為

經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或雜環基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為CH_3或CH_2CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為CH_3或CH_2CH_3。

〔0399〕在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-cc)：



(I-cc)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為經取代或未經取代之烷基；且R^b為經取代或未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或雜環基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基；且R^b為未經取代之烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基；且R^b為未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或

氧雜環丁烷基；且R^b為-CH_3或-CH_2CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為-CH_3或-CH_2CH_3。

[0400] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-dd)：



(I-dd)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基烷基、雜環基烷基、芳基烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、-CH_3或-OCH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。

[0401] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-ee)：



(I-ee)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定

義；且R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、CH_3或OCH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫或CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。在某些實施例中，R^a為氧雜環丁烷基；且R^b為氫。

[0402] 在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-ff)：

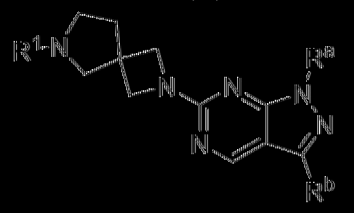


(I-ff)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基烷基、雜環基烷基、芳基烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些

實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。在某些實施例中，R^a為氧雜環丁烷基；且R^b為$-CH_3$。

〔0403〕在某些實施例中，式(I)化合物具有式(I-gg)：

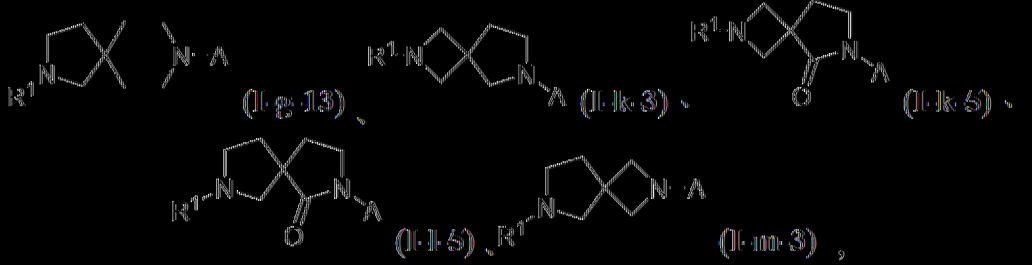


(I-gg)，

或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥；其中R^1如本文所定義；且R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；R^b為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為未經取代之烷基、鹵烷基或雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫、未經取代之烷基或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為鹵烷基或未經取代之雜環基；且R^b為氫或未經取代之烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫、未經取代之C_{1-4}烷基或未經取代之C_{1-4}烷氧基。在某些實施例中，R^a為C_{1-4}鹵烷基或未經取代之4-5員雜環基；且R^b為氫或未經取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫、$-CH_3$或$-OCH_3$。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基或氧雜環丁烷基；且R^b為氫

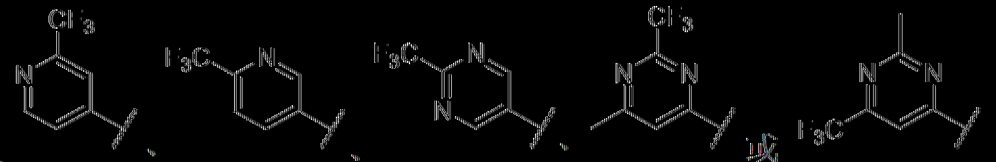
或CH_3。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為氫。在某些實施例中，R^a為氧雜環丁烷基；且R^b為氫。在某些實施例中，R^a為2,2-二氟乙基；且R^b為CH_3。

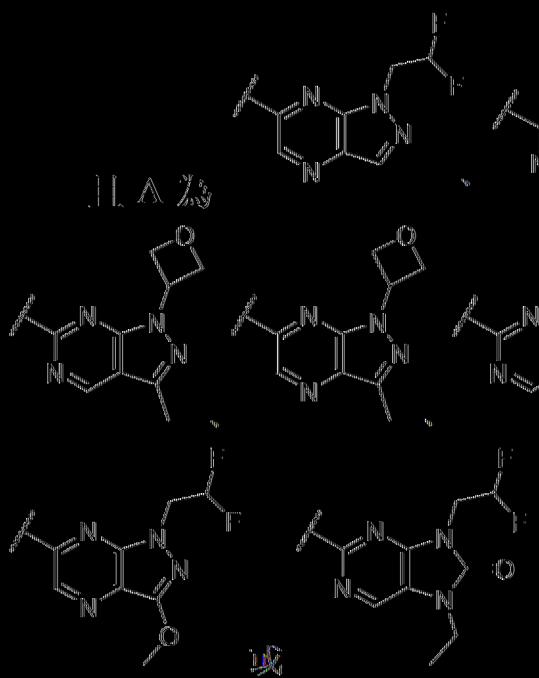
[0404] 在某些實施例中，化合物具有式(I-g-13)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-l-5)、(I-m-3)：



(I-g-13)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-l-5)、(I-m-3)，

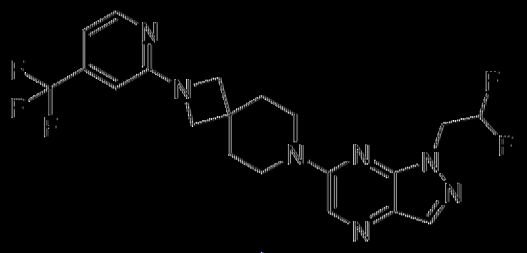
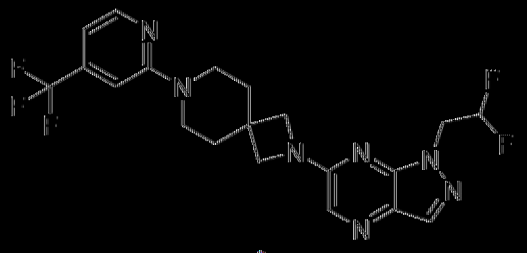
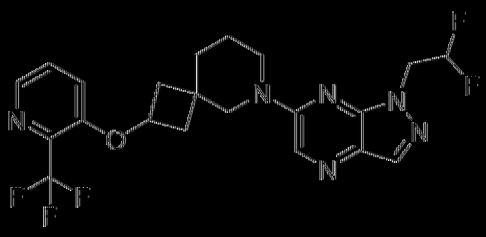
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

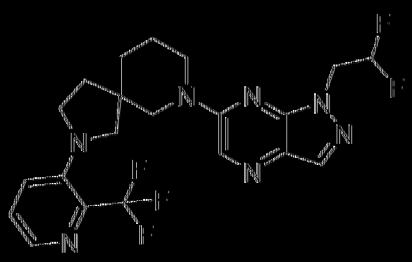
R^1為  ；

且A為  。

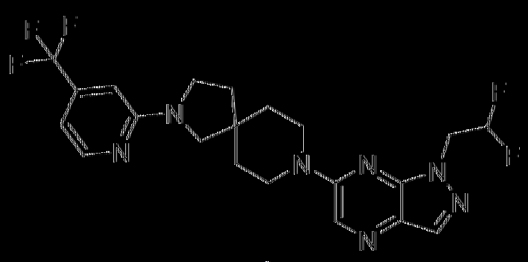
[0405] 在某些實施例中，式(I)化合物為表1之化合物中之一者或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥：

表1。

 1	 2
 3	 4



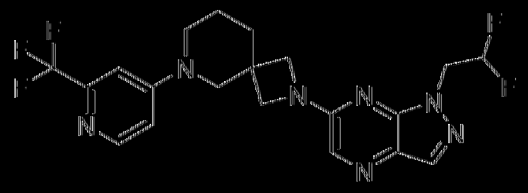
5



6



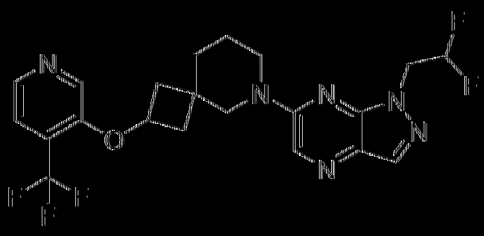
7



8



9



10



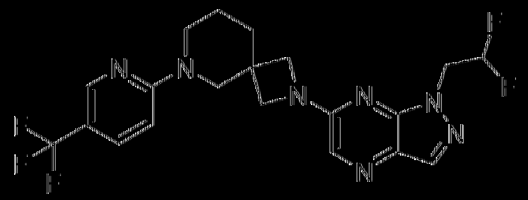
11



12



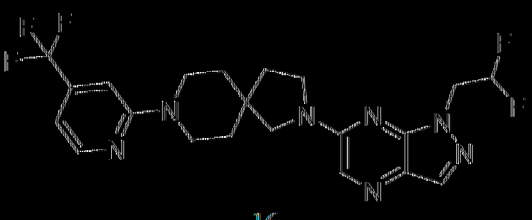
13



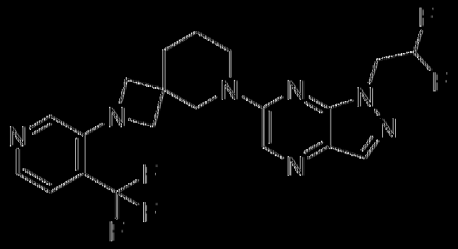
14



15



16



17



18



19



20



21



22



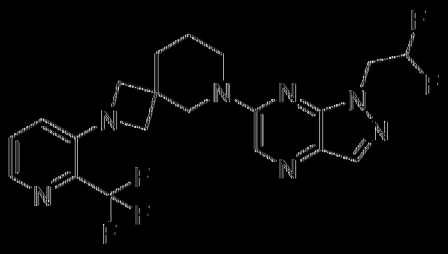
23



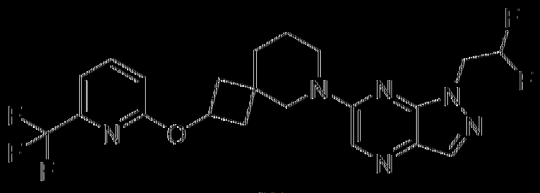
24



25



26



27



28



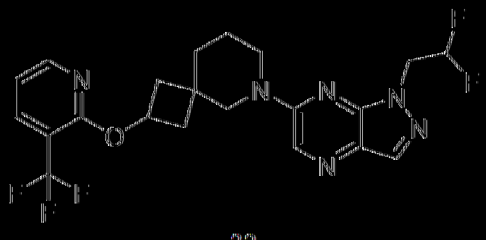
29



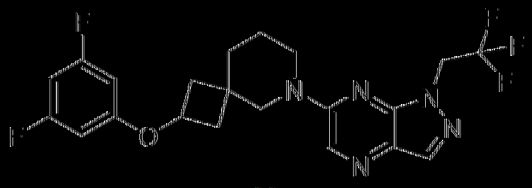
30



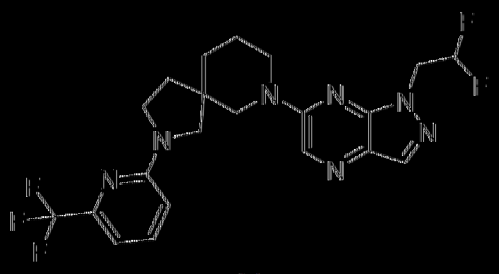
31



32



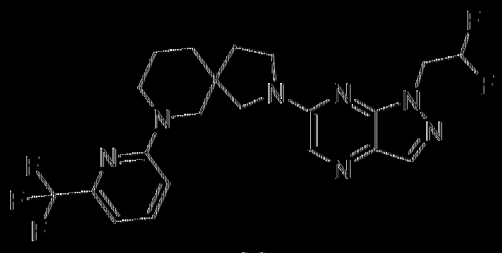
33



34



35



36



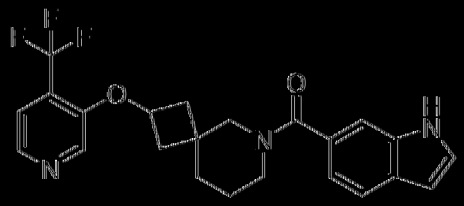
37



38



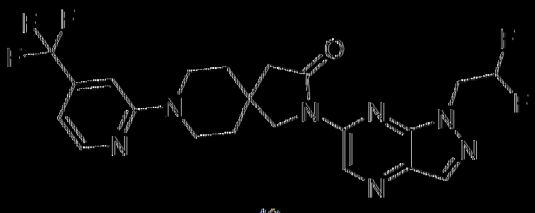
39



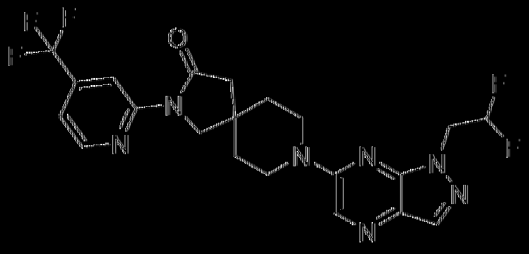
40



41



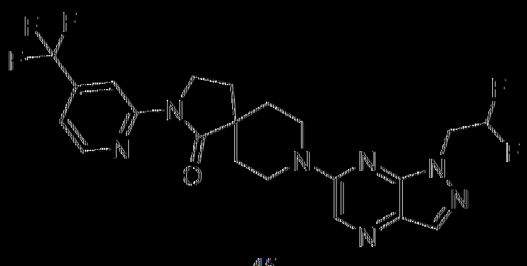
42



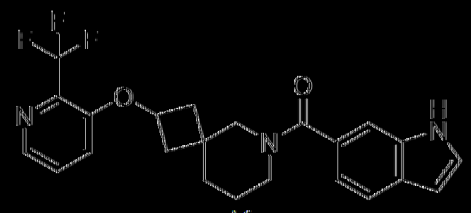
43



44



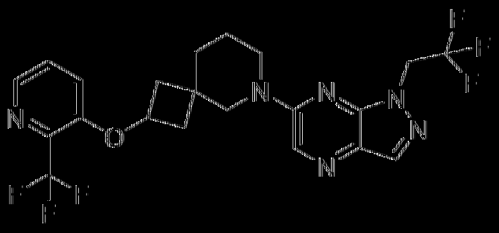
45



46



47



48



49



50



51



52



53



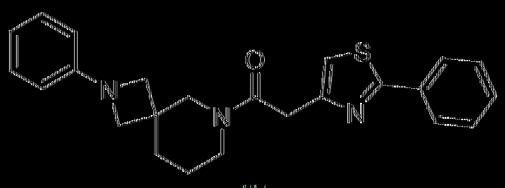
54



55



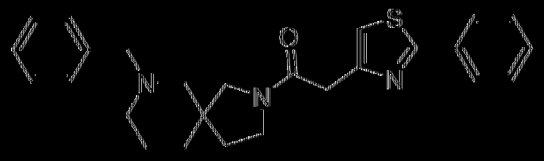
56



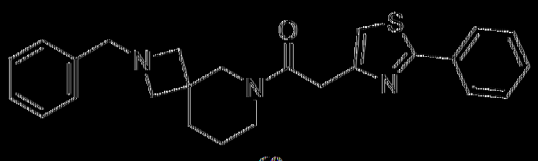
57



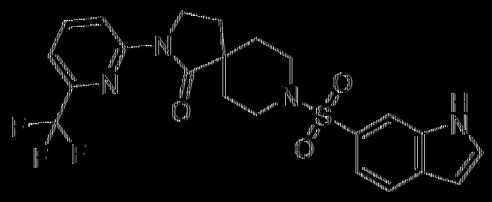
58



59



60



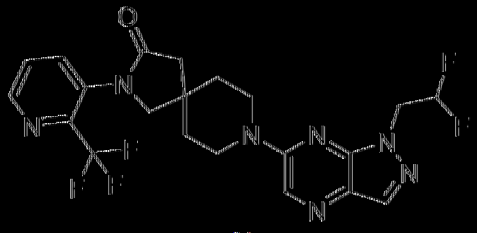
61



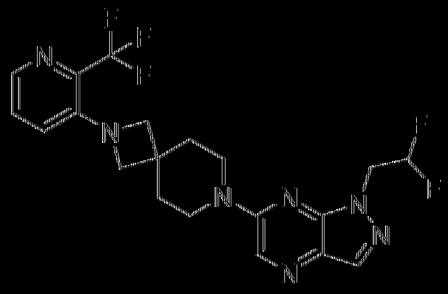
62



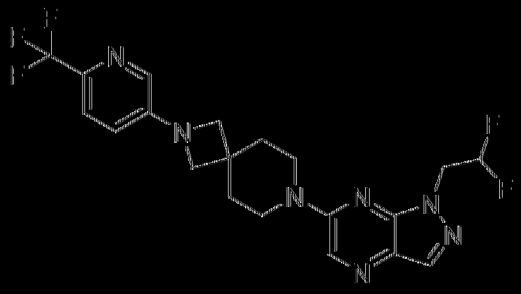
63



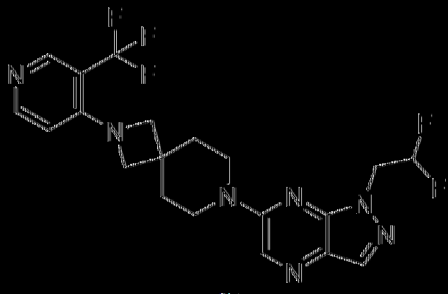
64



65



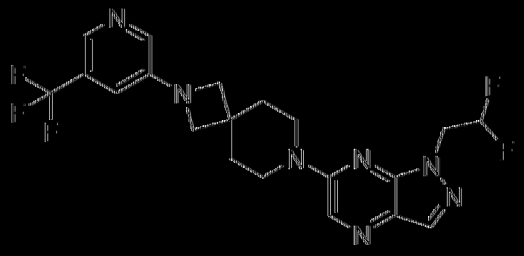
66



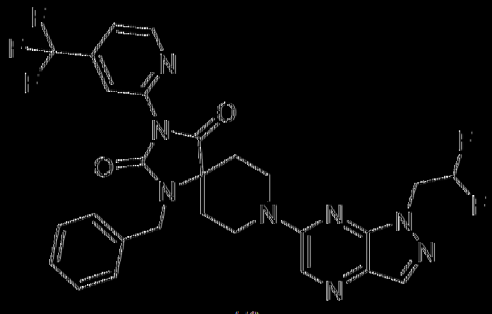
67



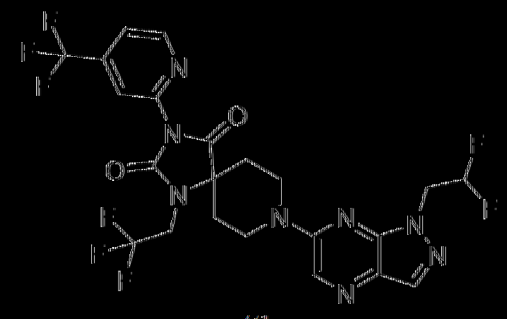
68



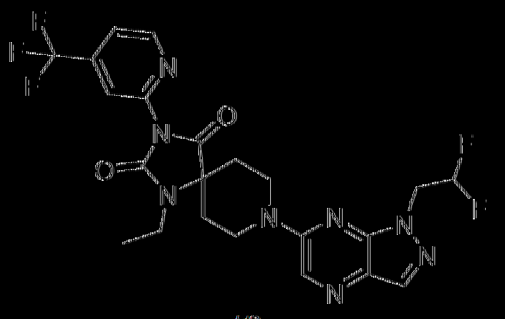
69



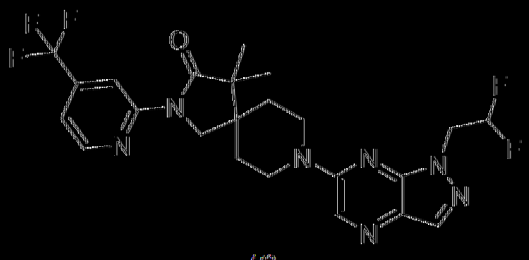
70



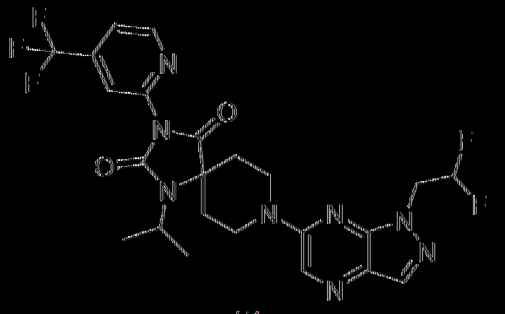
71



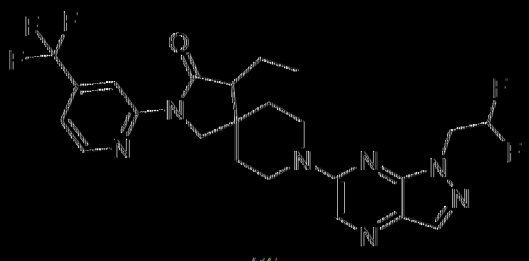
72



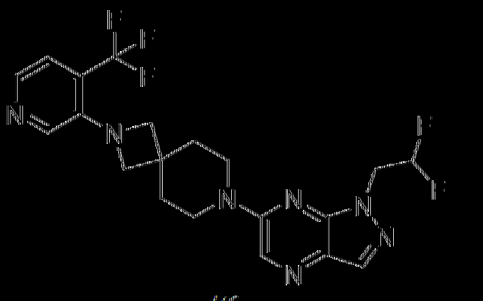
73



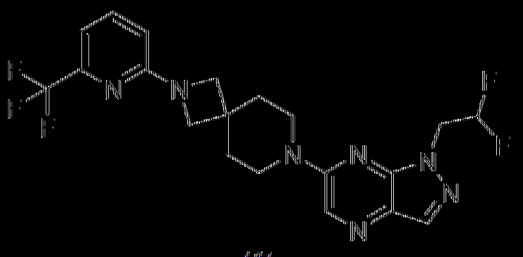
74



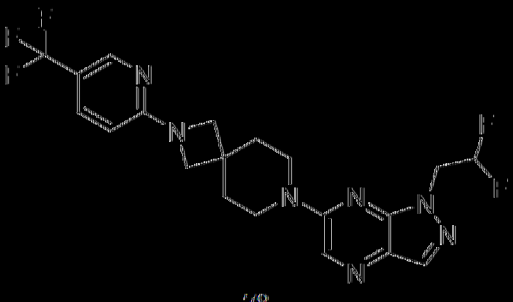
75



76



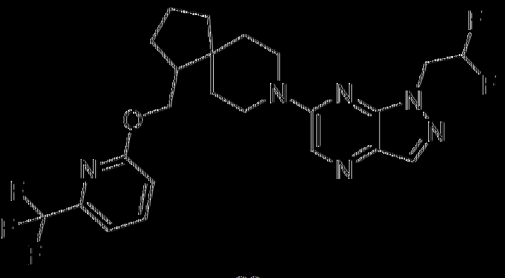
77



78



79



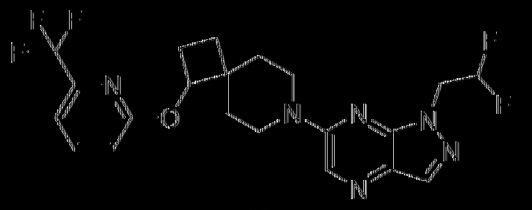
80



81



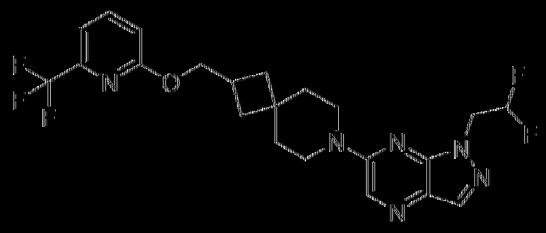
82



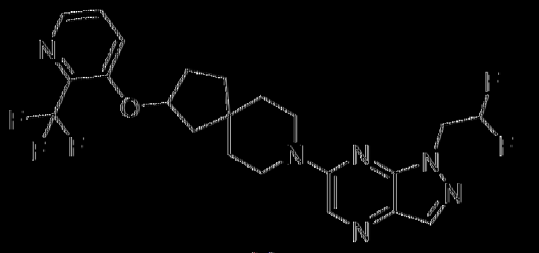
83



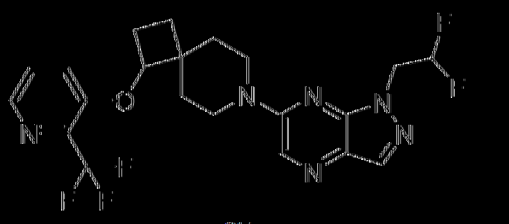
84



85



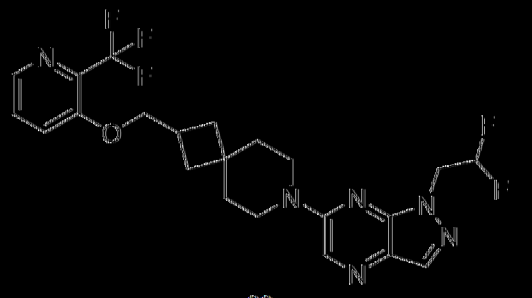
86



87



88



89



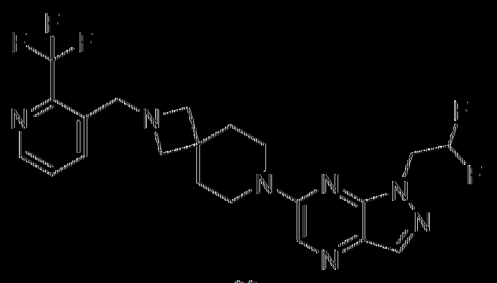
90



91



92



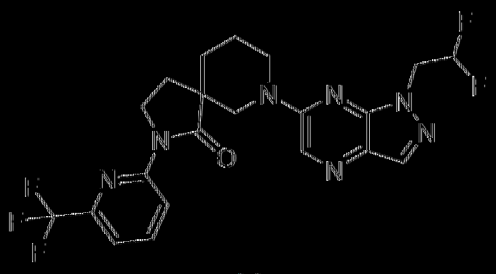
93



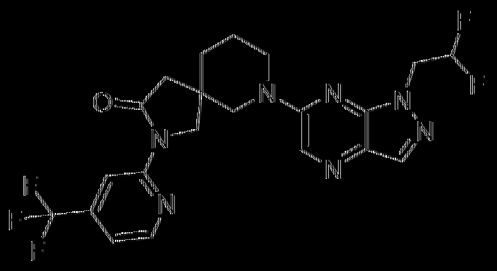
94



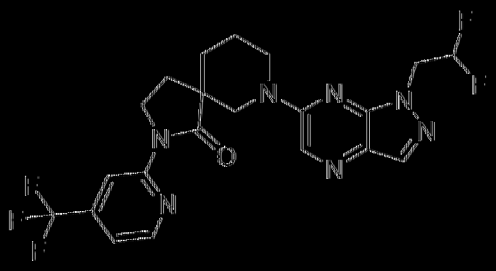
95



96



97



98



99



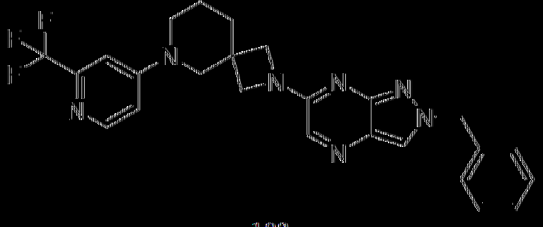
100



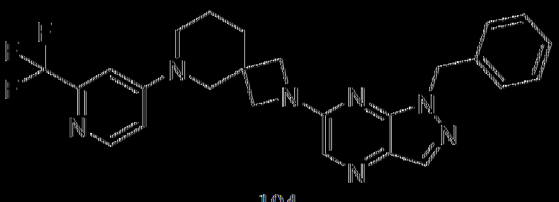
101



102



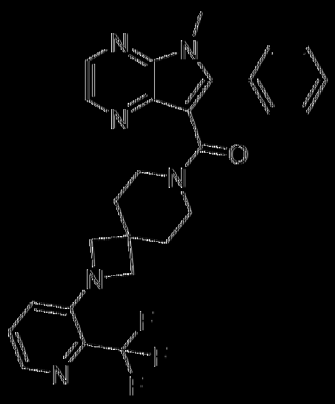
103



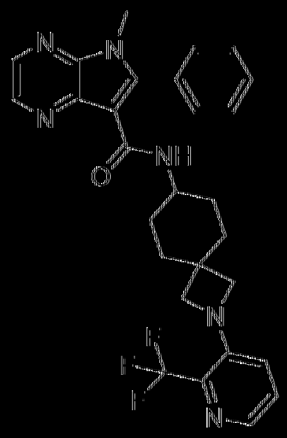
104



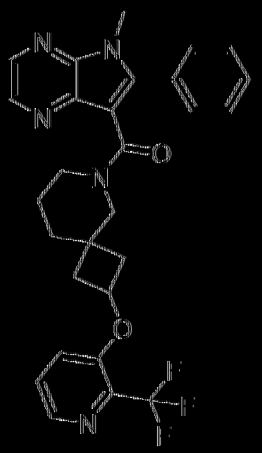
105



106



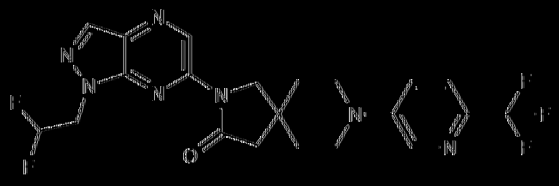
107



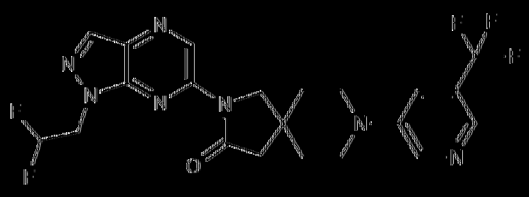
108



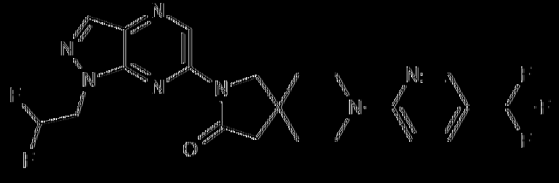
109



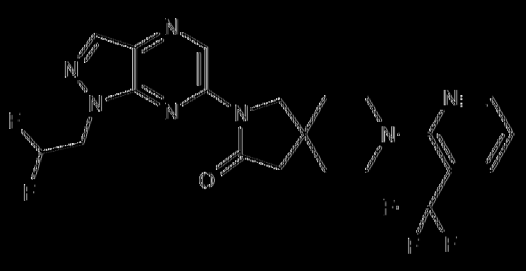
110



111



112



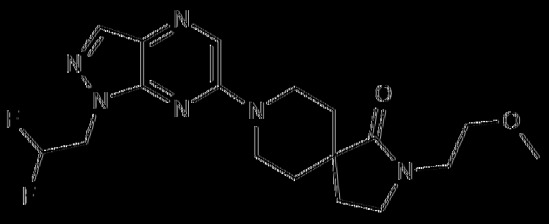
113



114



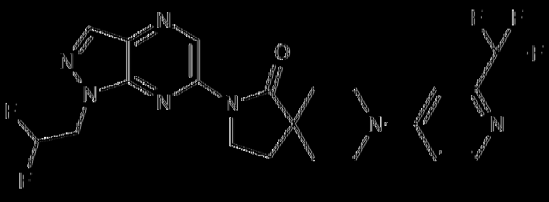
115



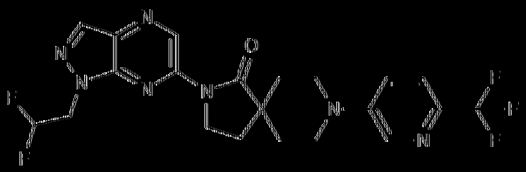
116



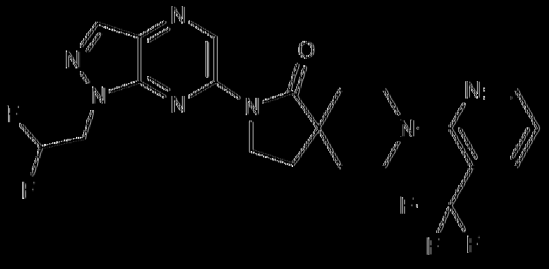
117



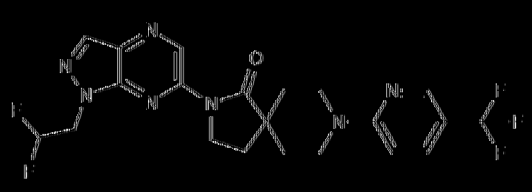
118



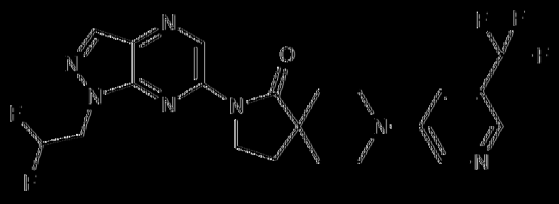
119



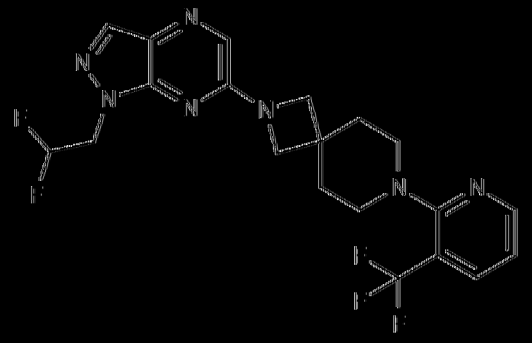
120



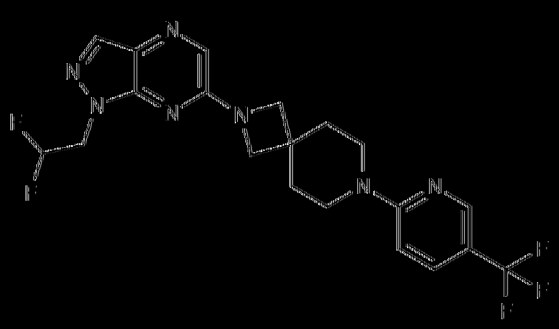
121



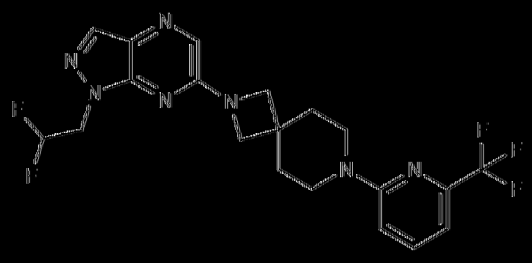
122



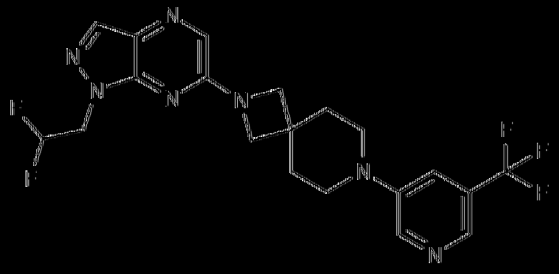
123



124



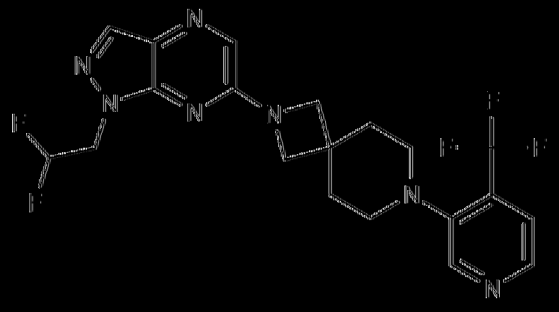
125



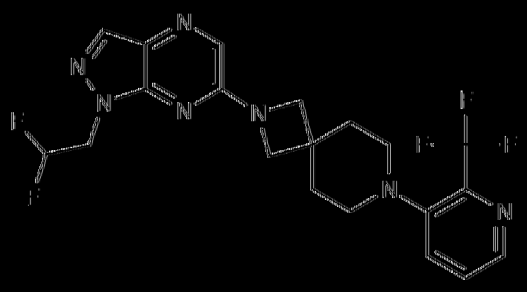
126



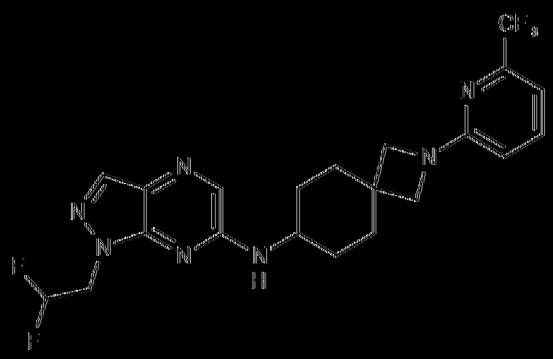
127



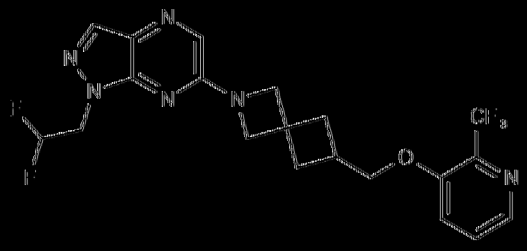
128



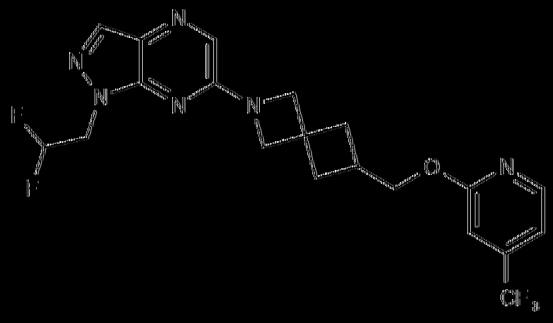
129



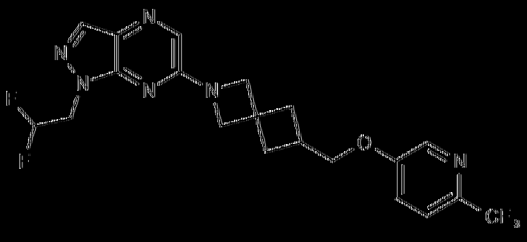
130



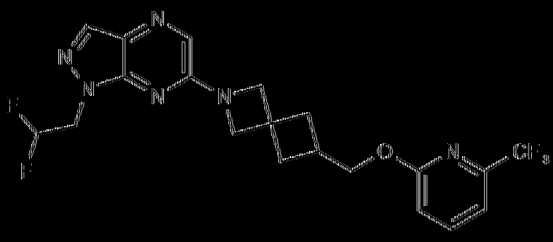
131



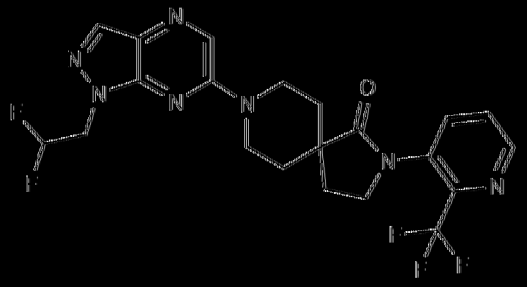
132



133



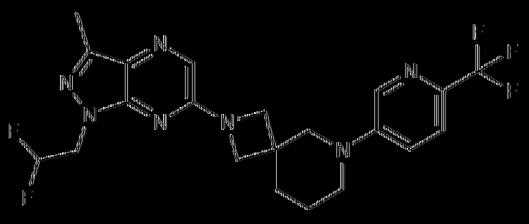
134



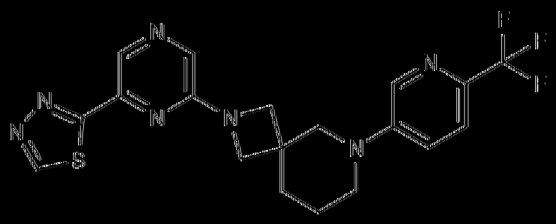
135



136



137



138



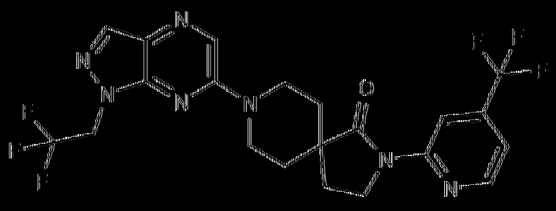
139



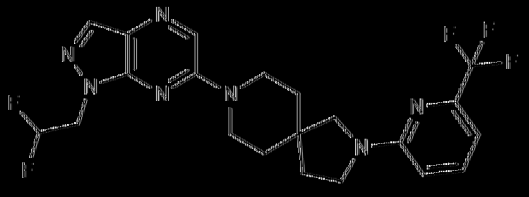
140



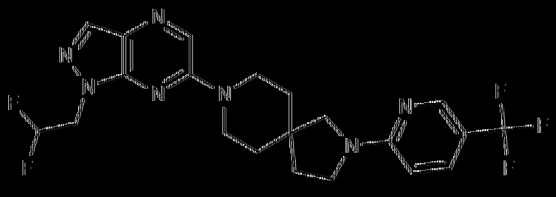
141



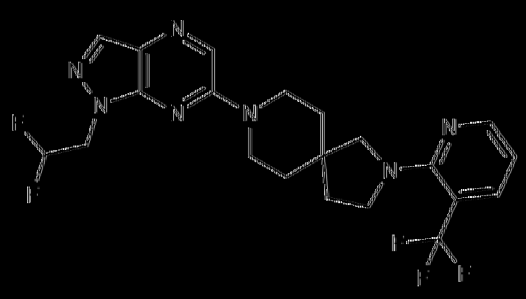
142



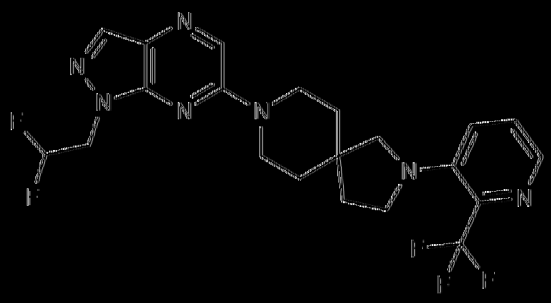
143



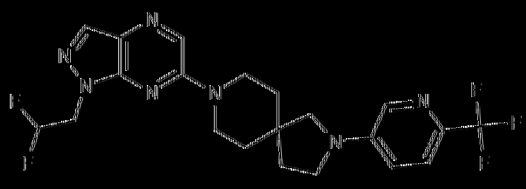
144



145



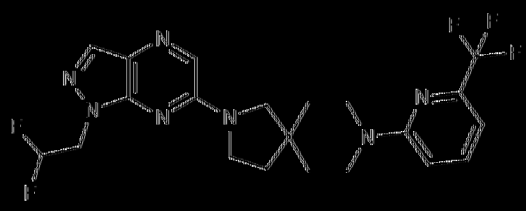
146



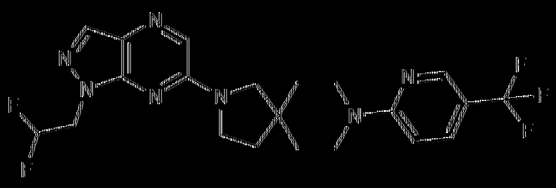
147



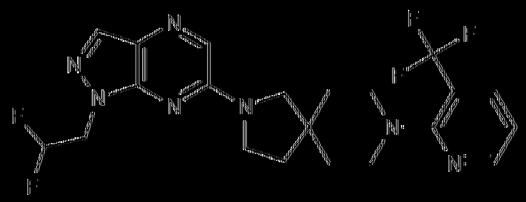
148



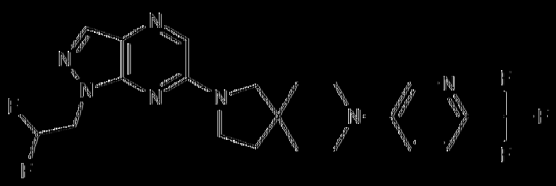
149



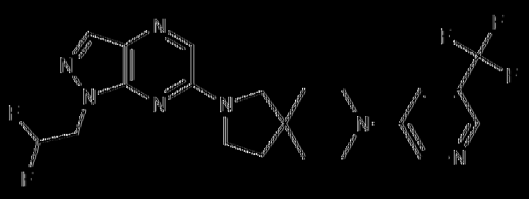
150



151



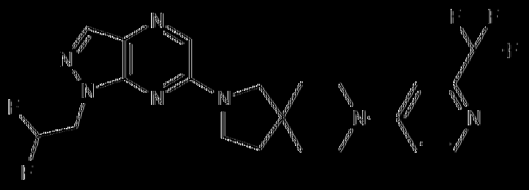
152



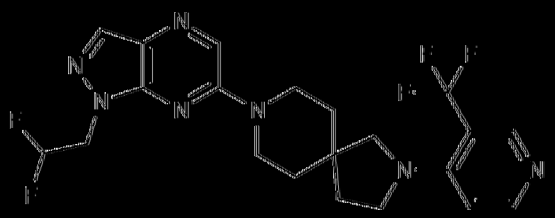
153



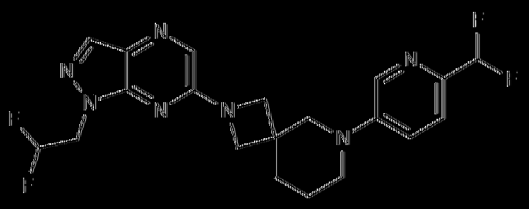
154



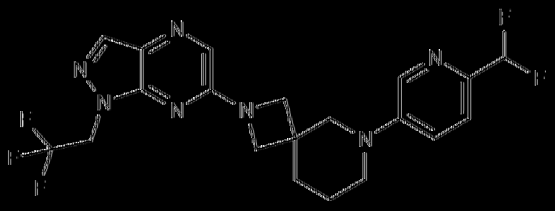
155



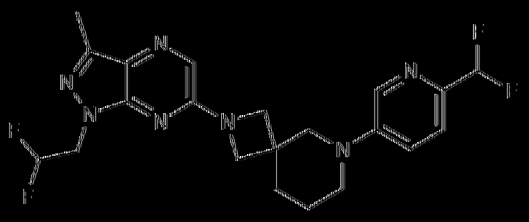
156



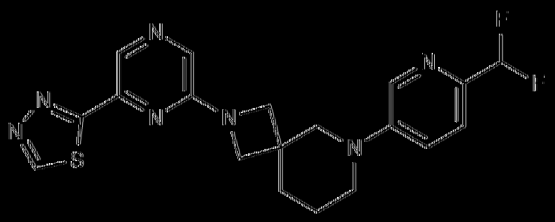
157



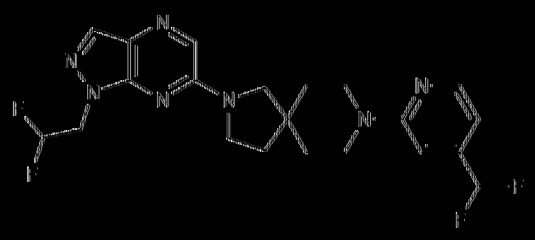
158



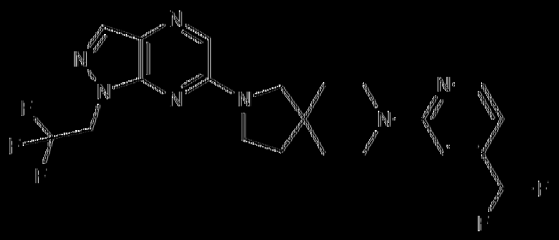
159



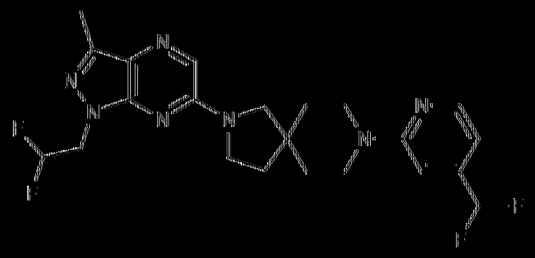
160



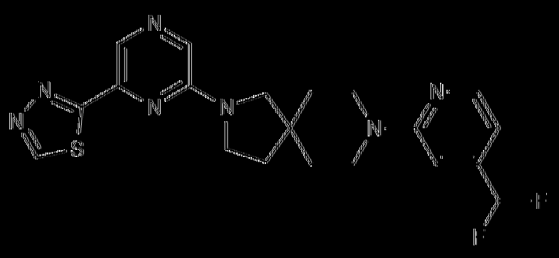
161



162



163



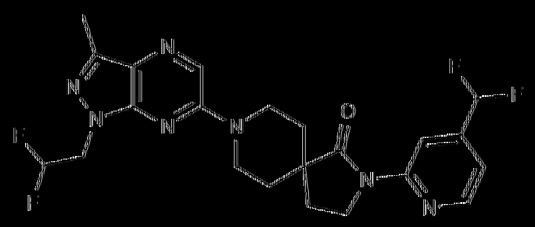
164



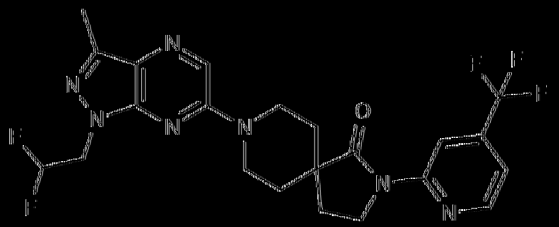
165



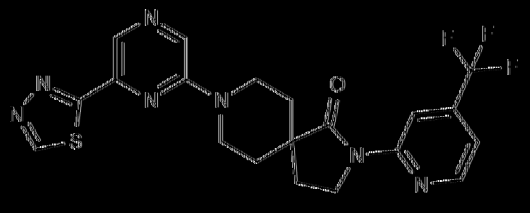
166



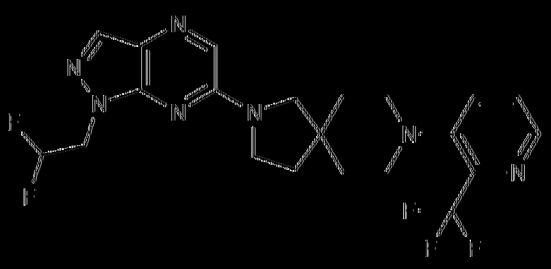
167



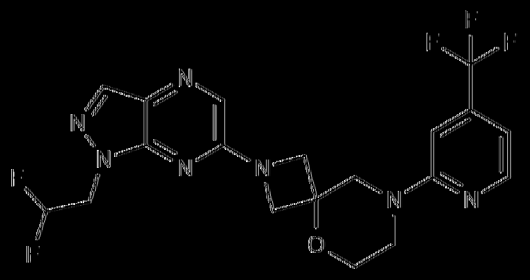
168



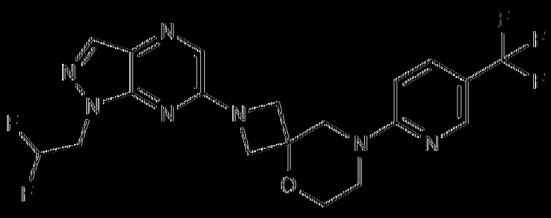
169



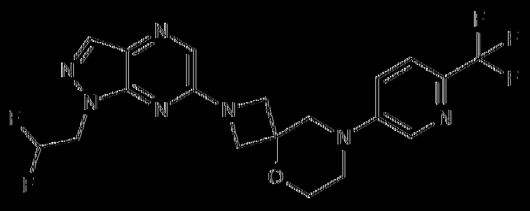
170



171



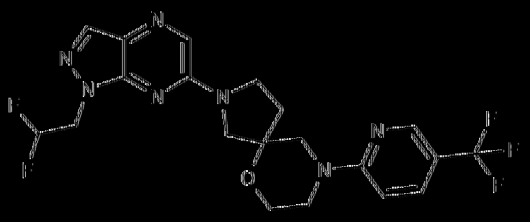
172



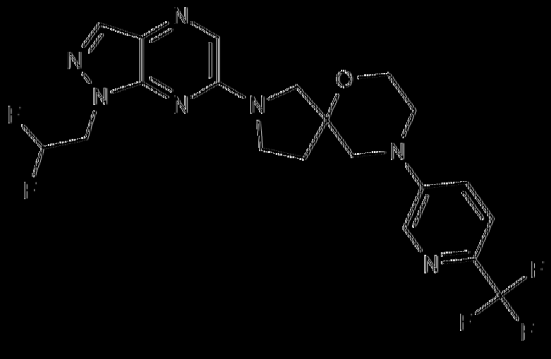
173



174



175



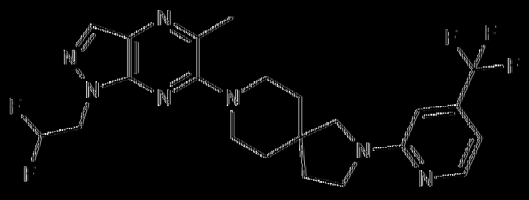
176



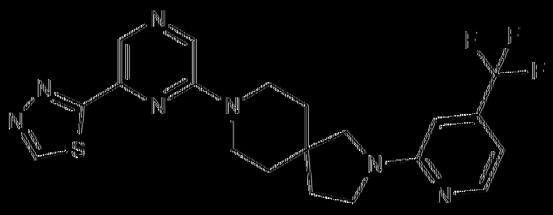
177



178



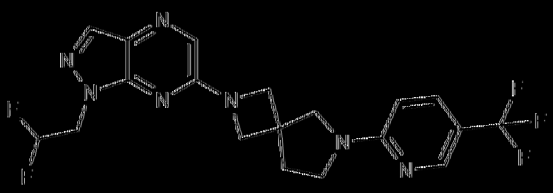
179



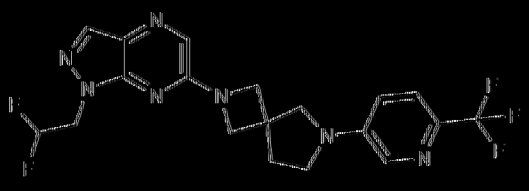
180



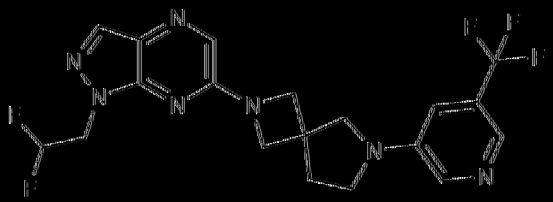
181



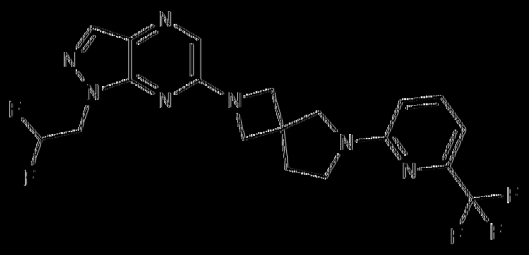
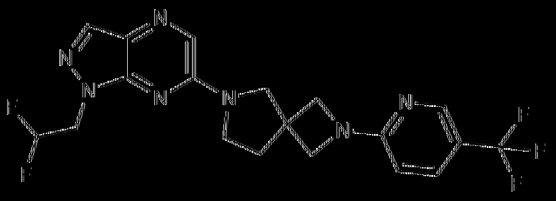
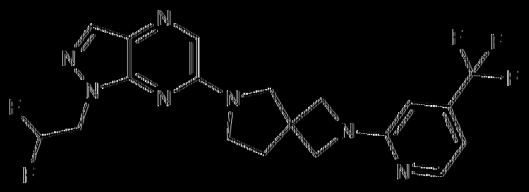
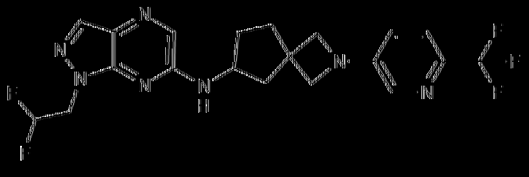
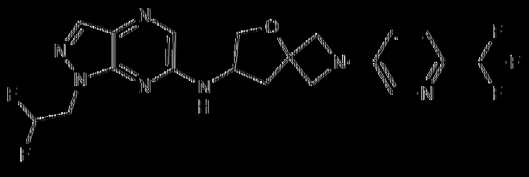
182

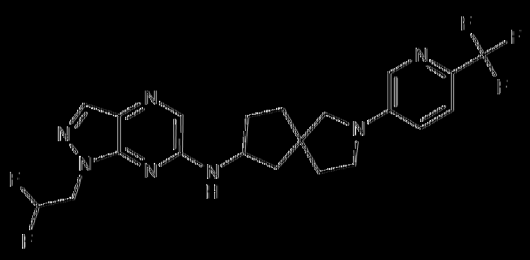


183

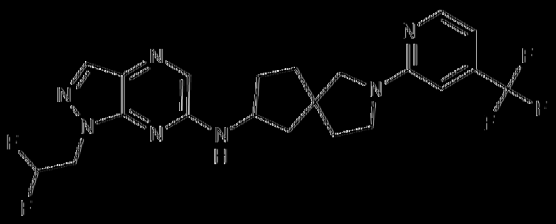


184

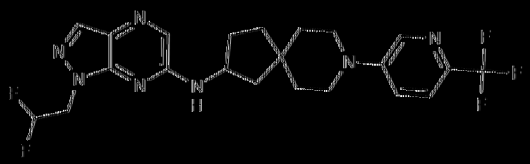
	
185	186
	
187	188
	
189	190
	
191	192



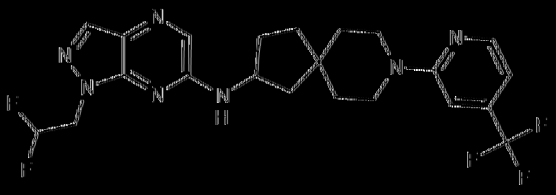
193



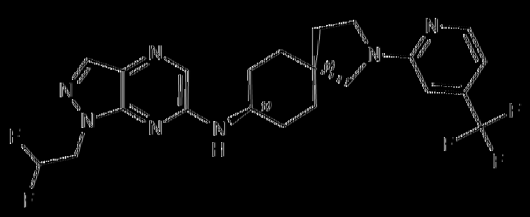
194



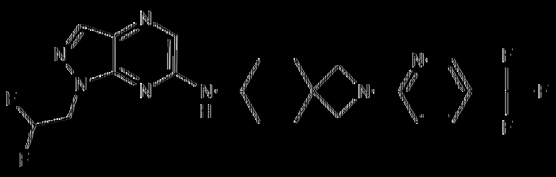
195



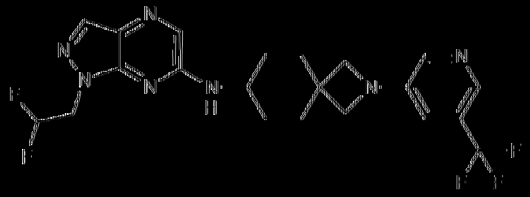
196



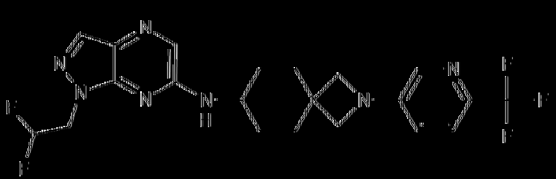
197



198



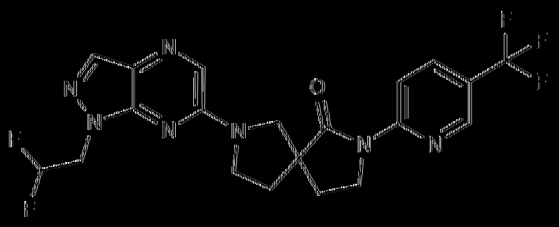
199



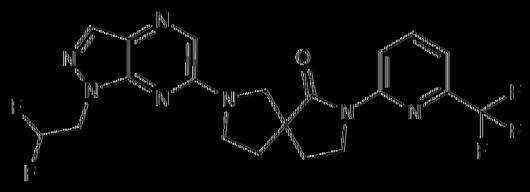
200



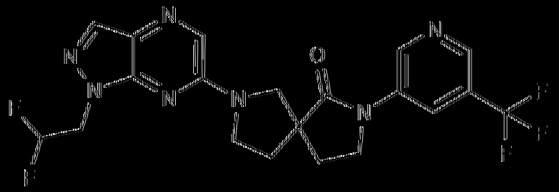
201



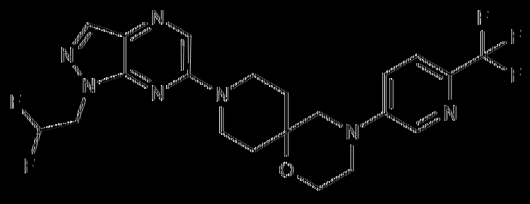
202



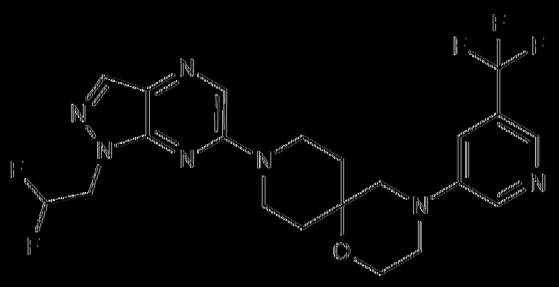
203



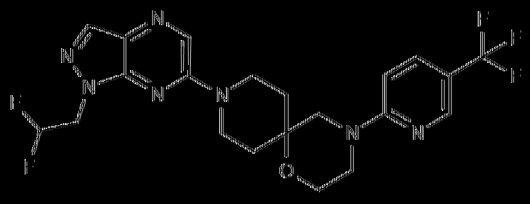
204



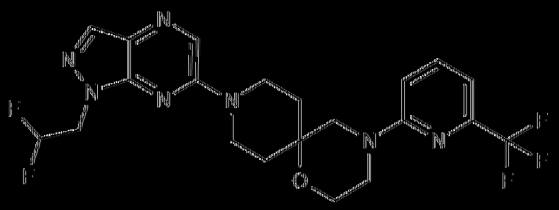
205



206



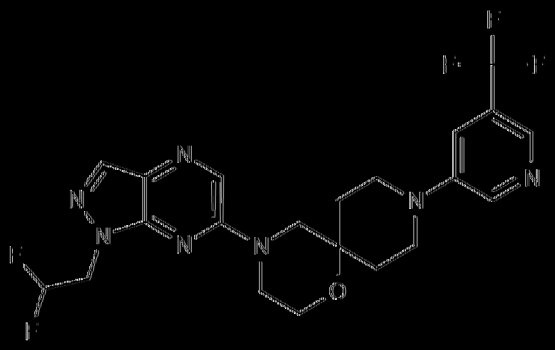
207



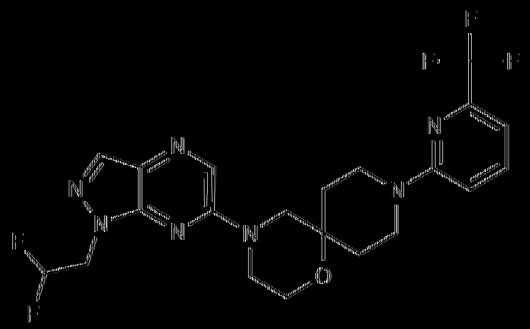
208



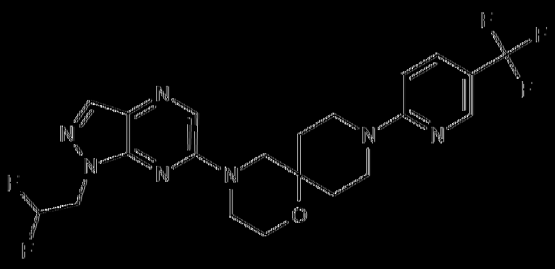
209



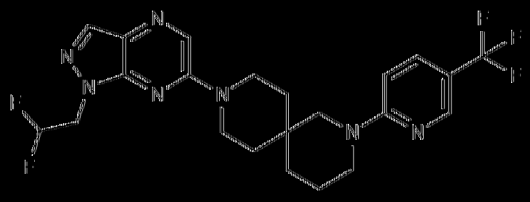
210



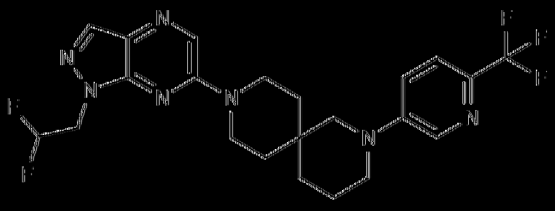
211



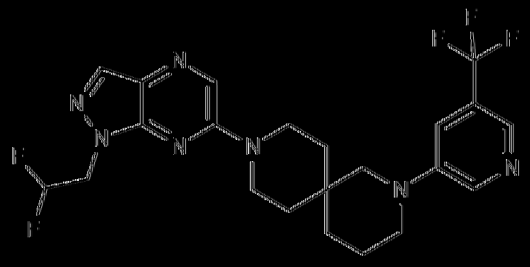
212



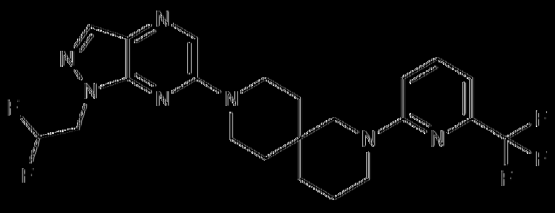
213



214



215



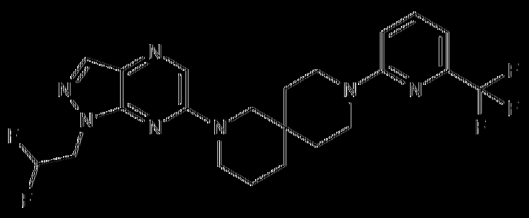
216



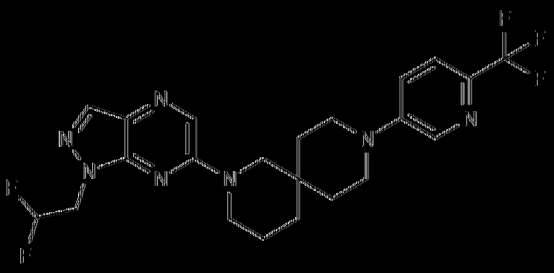
217



218



219



220



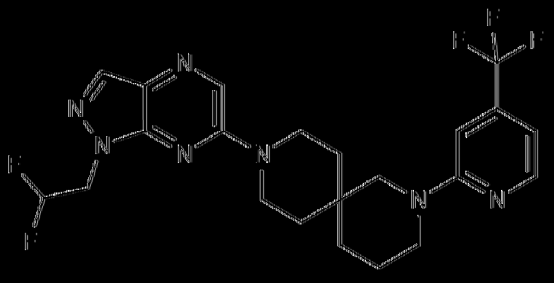
221



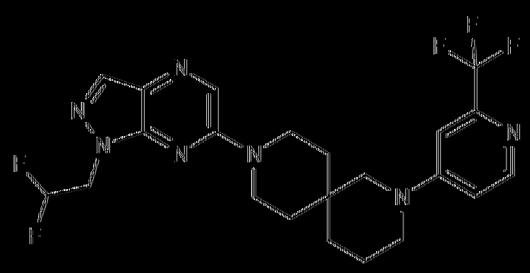
222



223



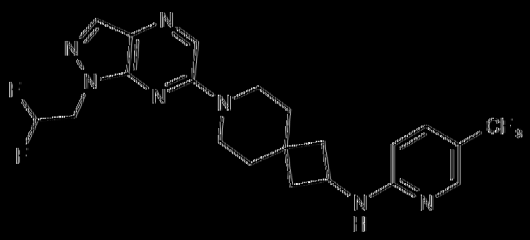
224



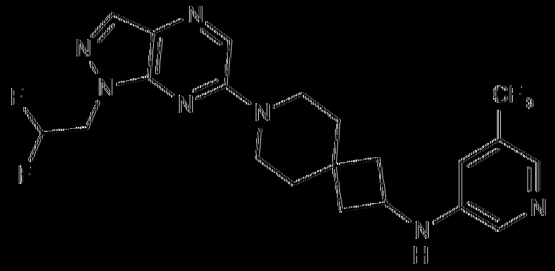
225



226



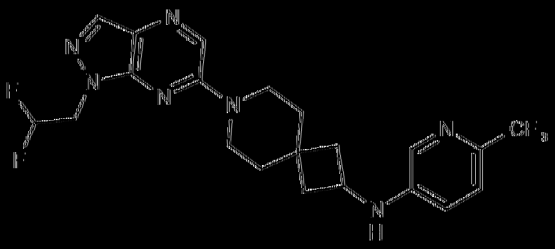
227



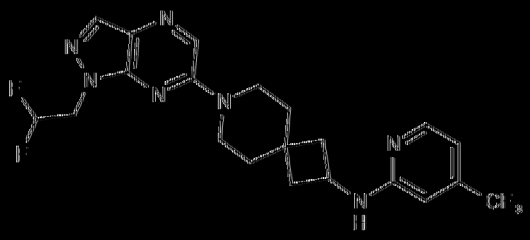
228



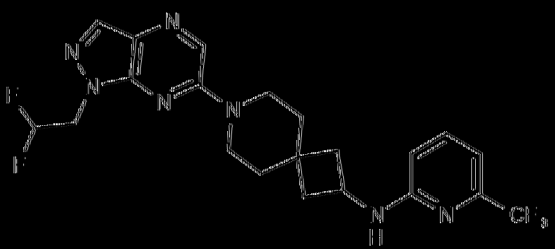
229



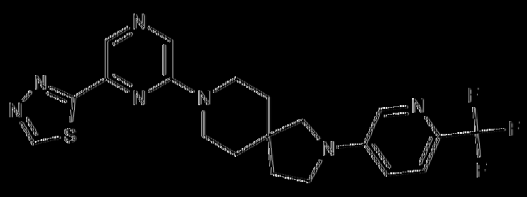
230



231



232



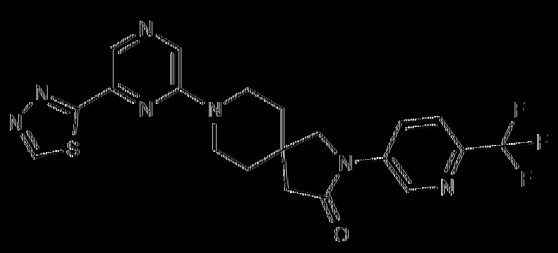
233



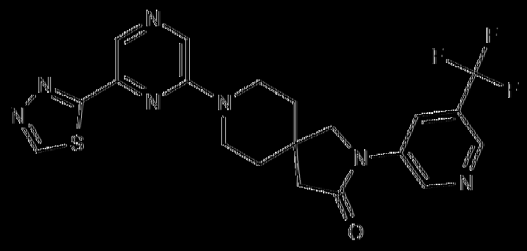
234



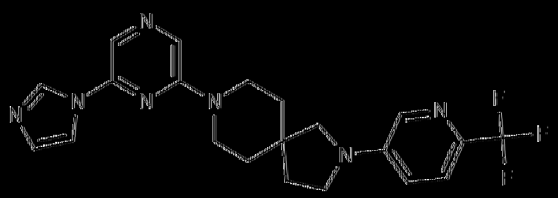
235



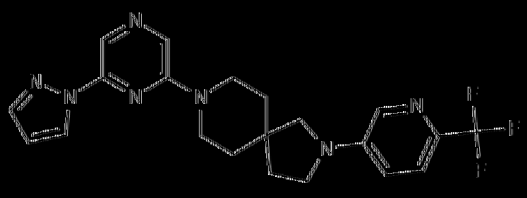
236



237



238



239



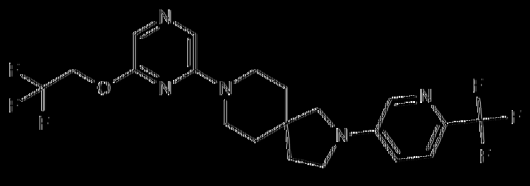
240



241



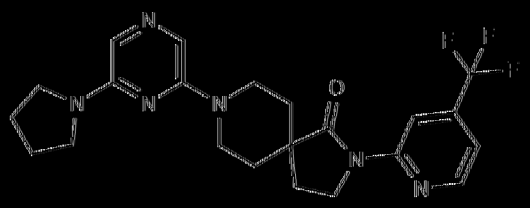
242



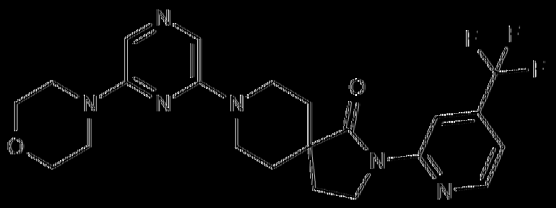
243



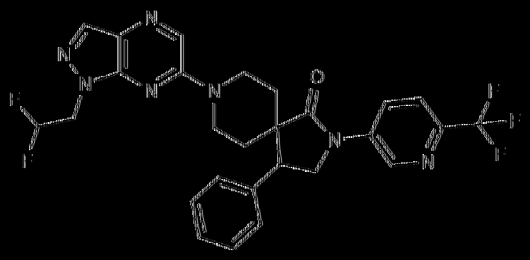
244



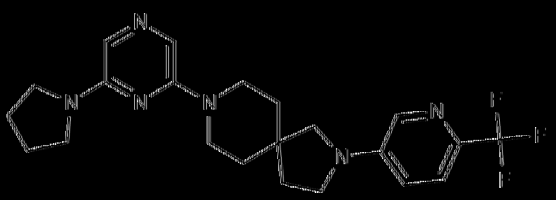
245



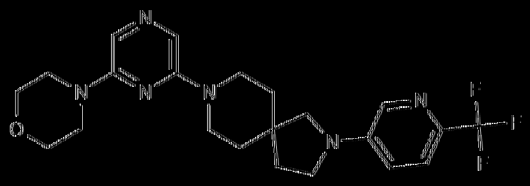
246



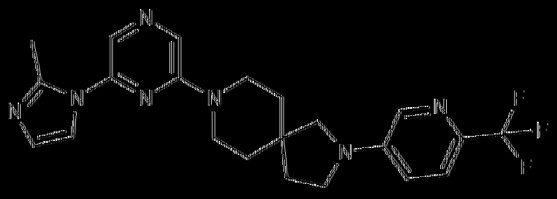
247



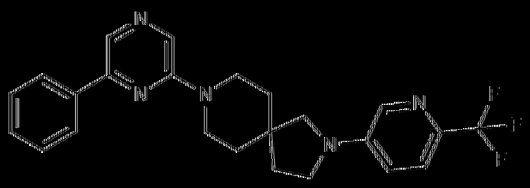
248



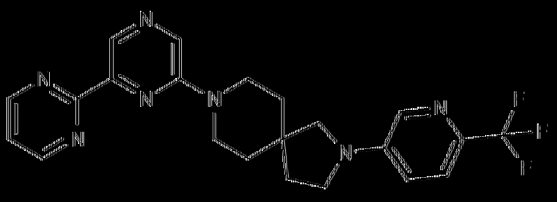
249



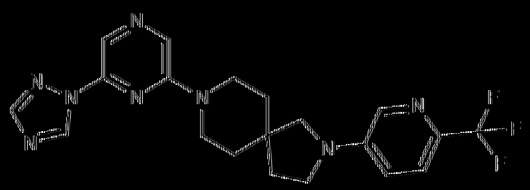
250



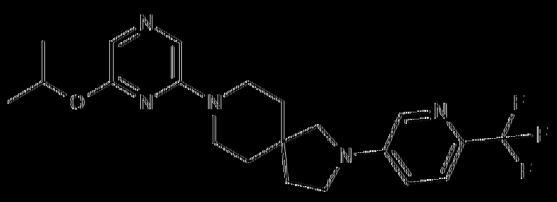
251



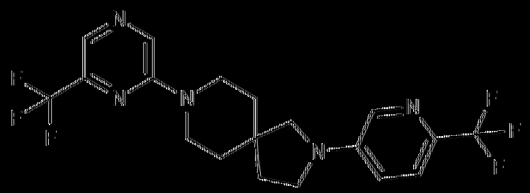
252



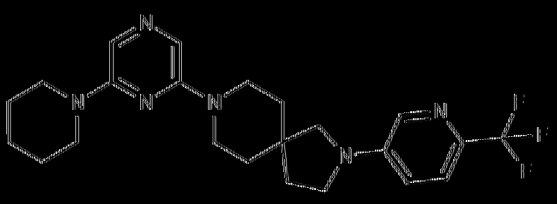
253



254



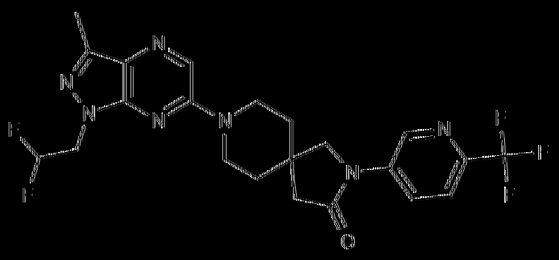
255



256



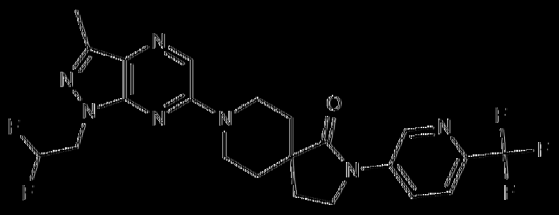
257



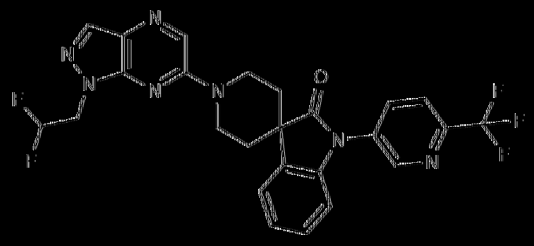
258



259



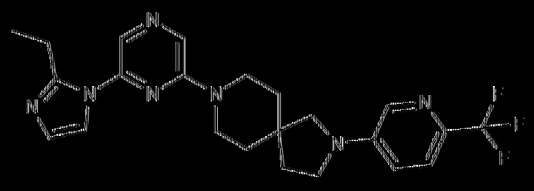
260



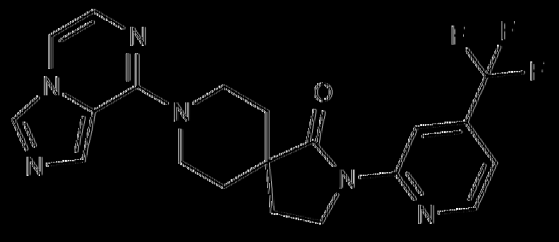
261



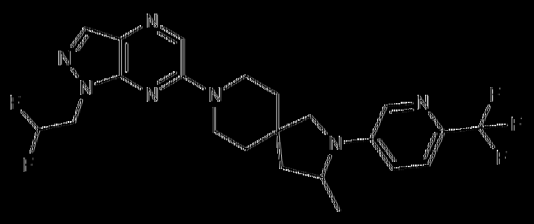
262



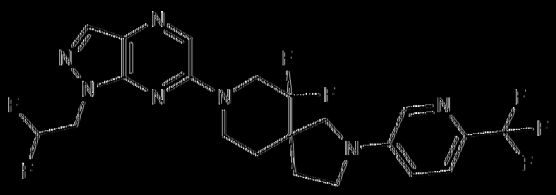
263



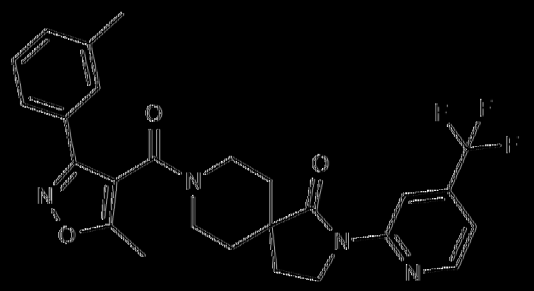
264



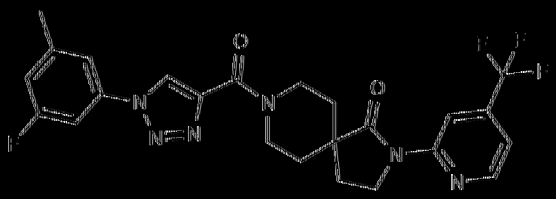
265



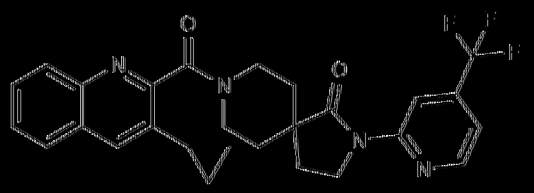
266



267



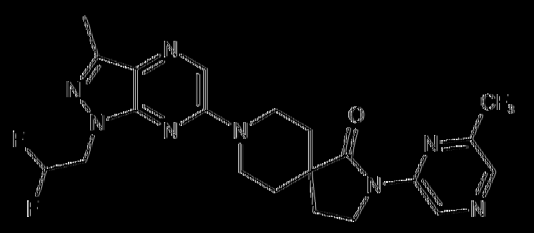
268



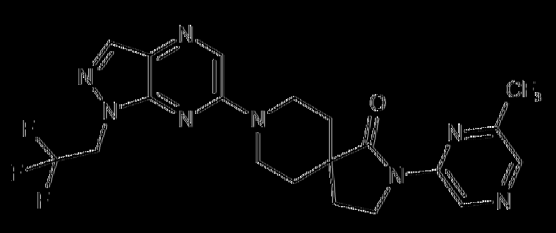
269



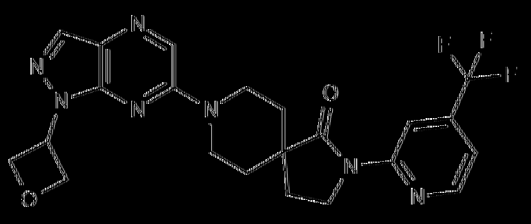
270



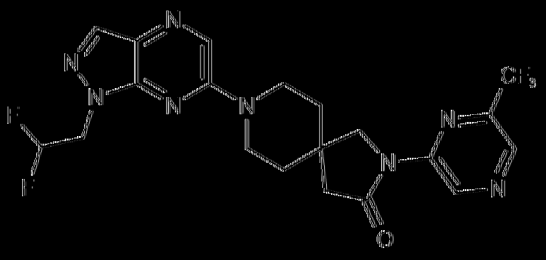
271



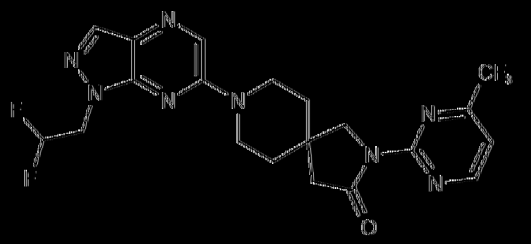
272



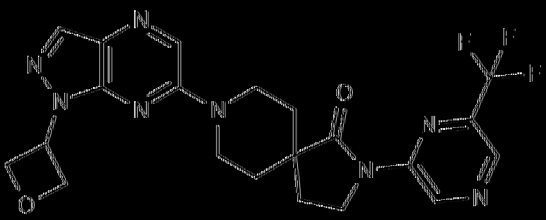
273



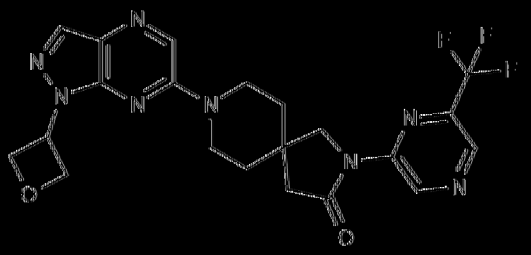
274



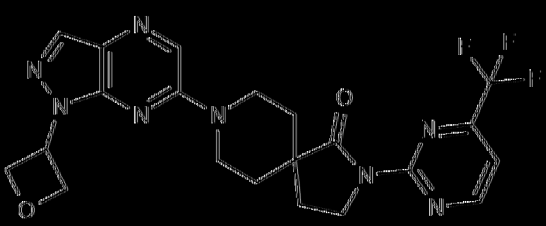
275



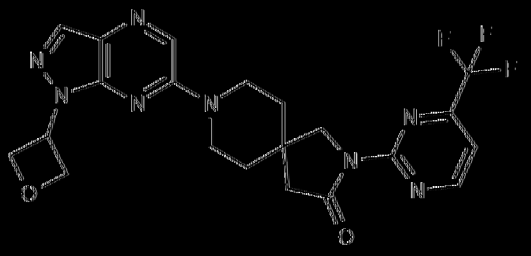
276



277



278



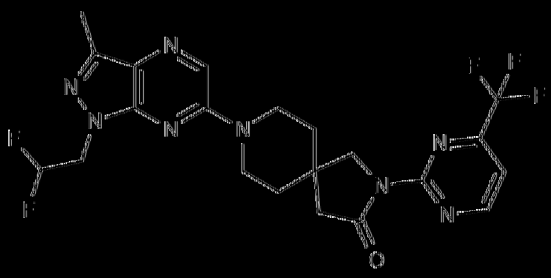
279



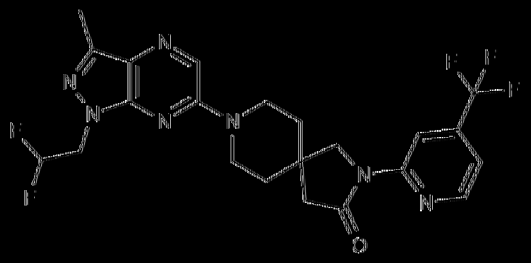
280



281



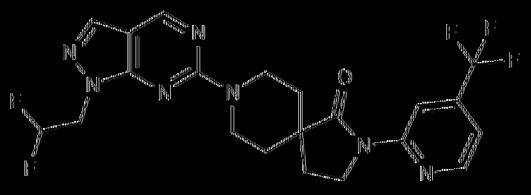
282



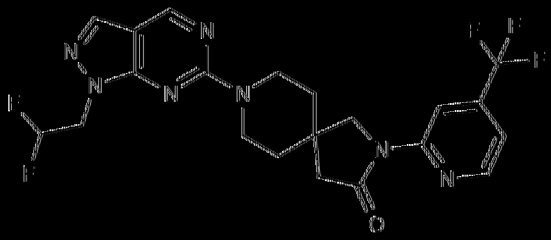
283



284



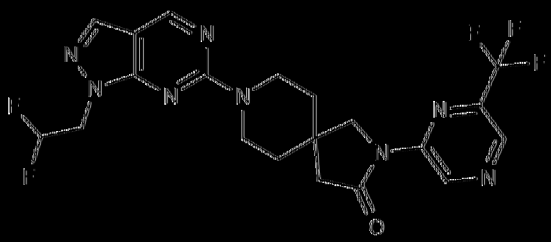
285



286



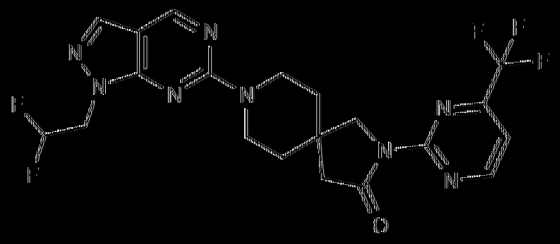
287



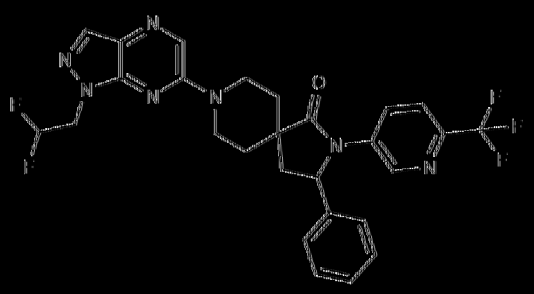
288



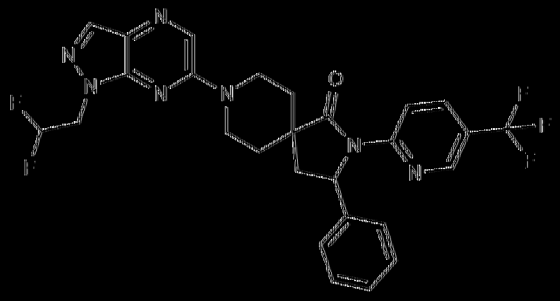
289



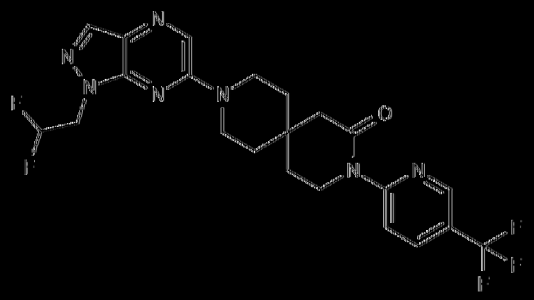
290



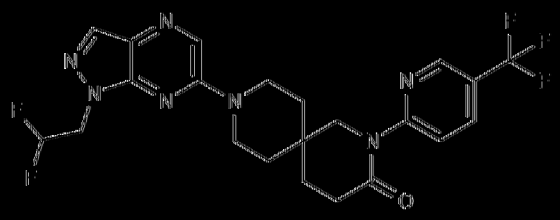
291



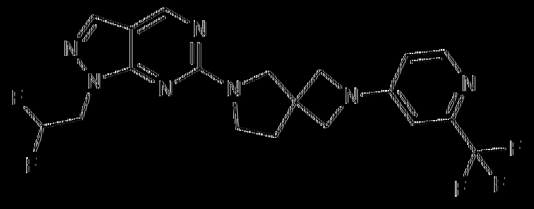
292



293



294



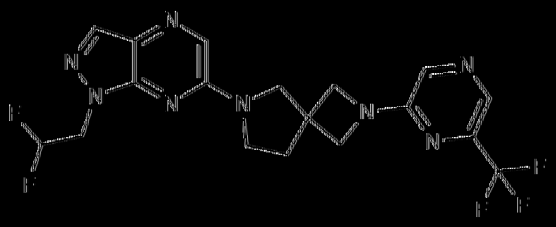
295



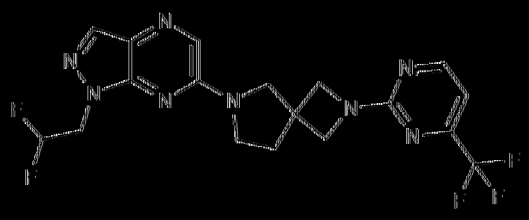
296



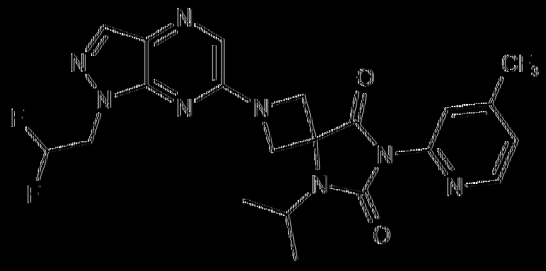
297



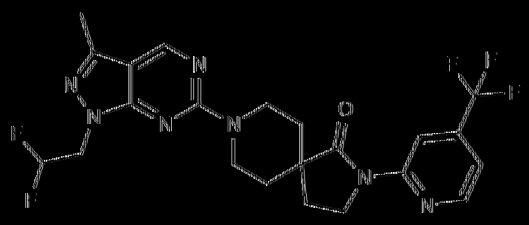
298



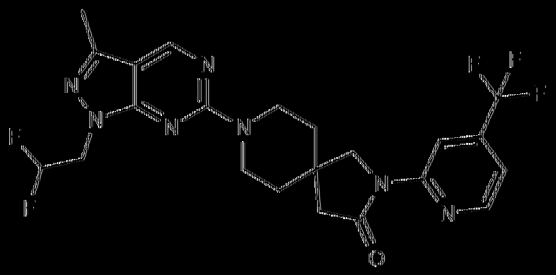
299



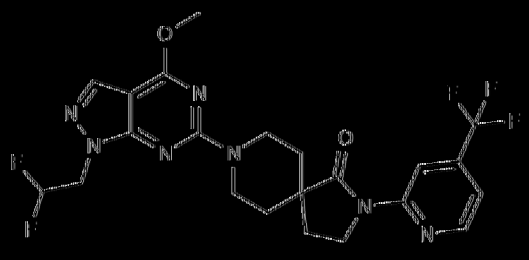
300



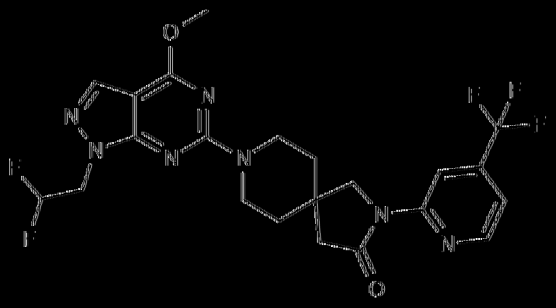
301



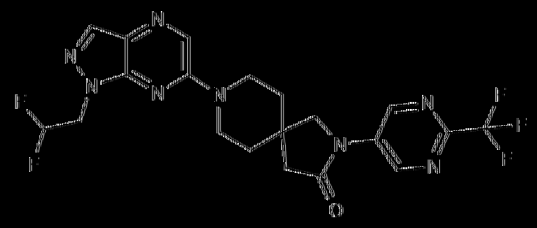
302



303



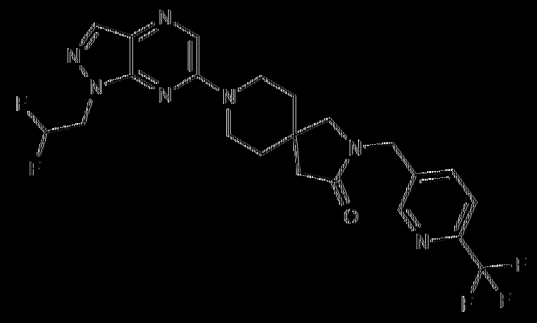
304



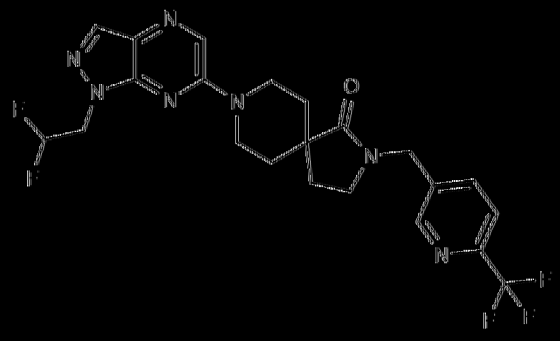
305



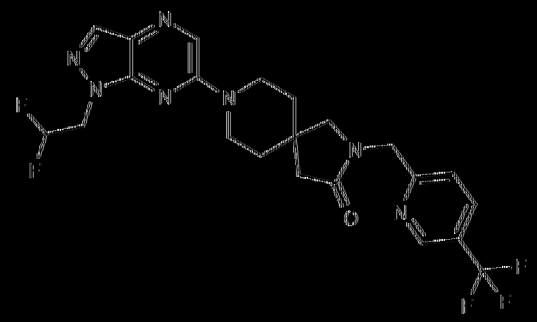
306



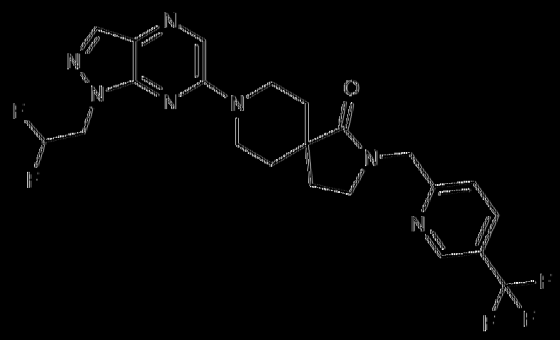
307



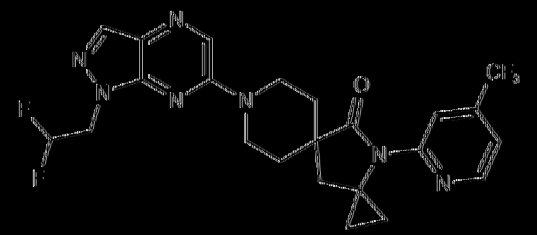
308



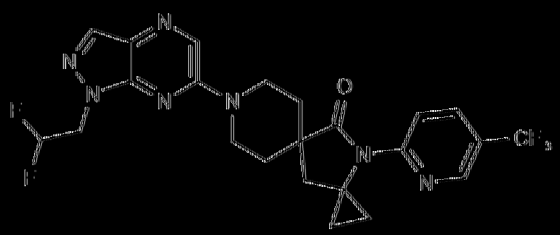
309



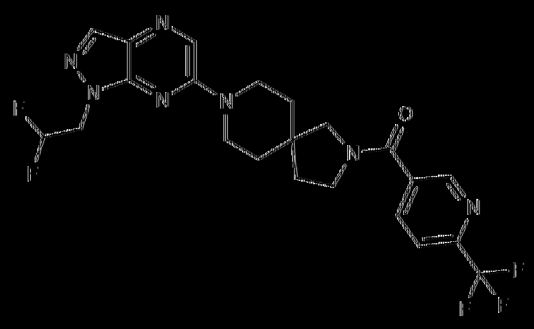
310



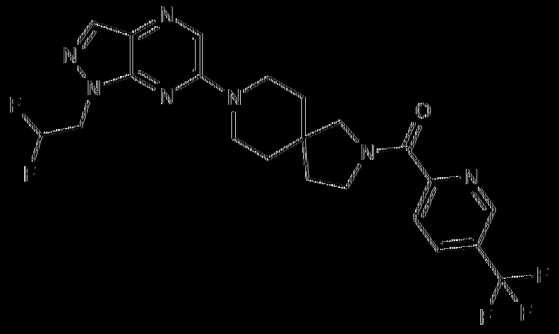
311



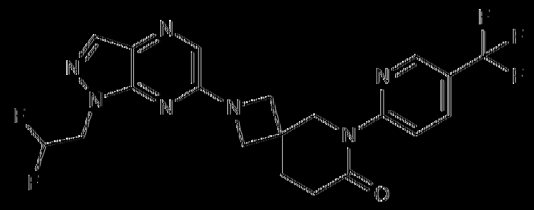
312



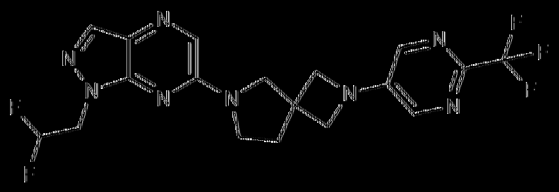
313



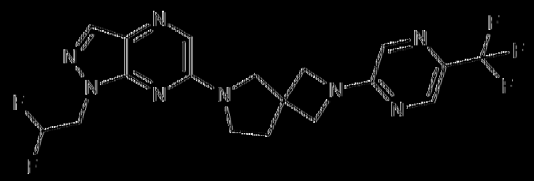
314



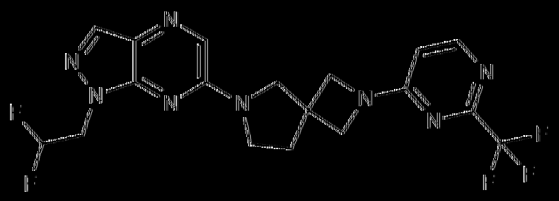
315



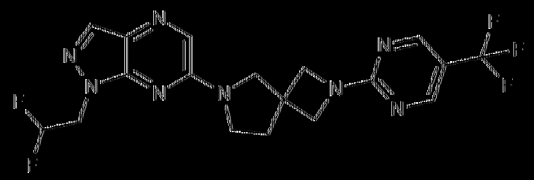
316



317



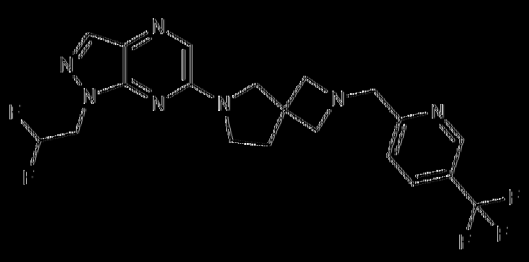
318



319



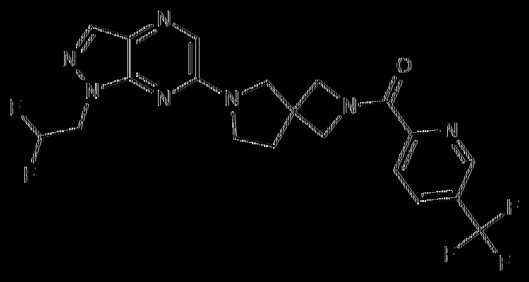
320



321



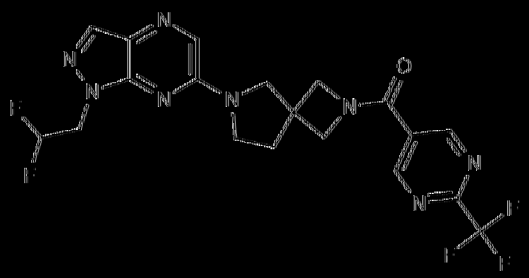
322



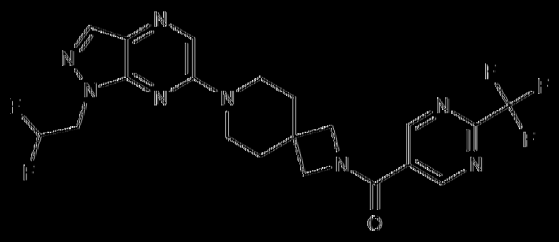
323



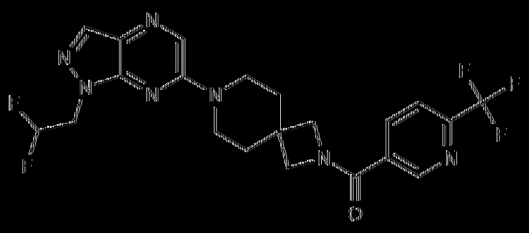
324



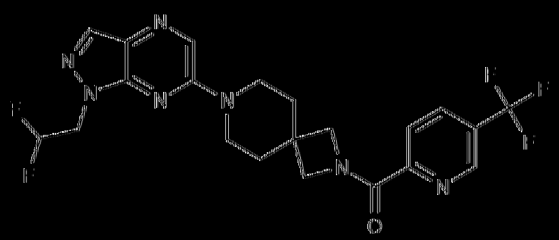
325



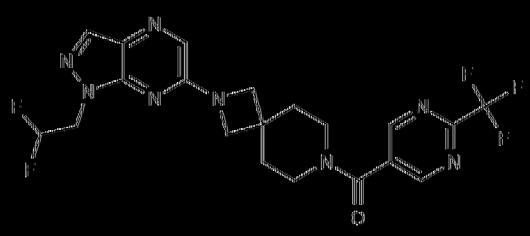
326



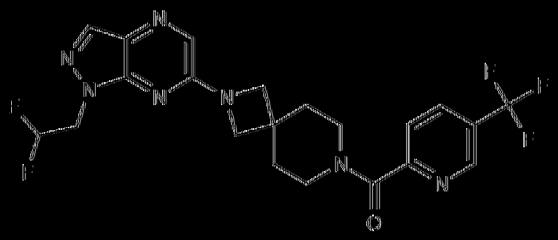
327



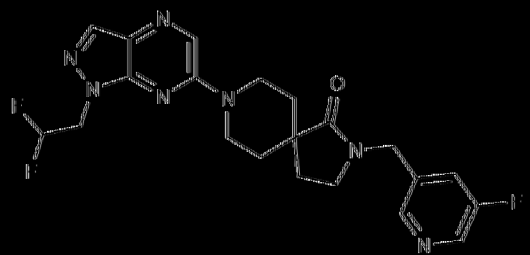
328



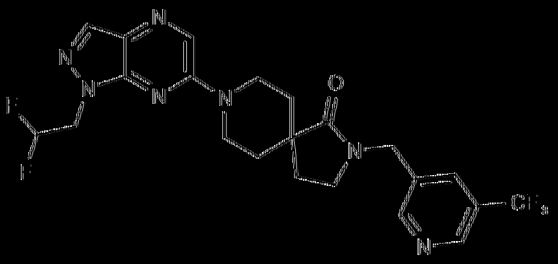
329



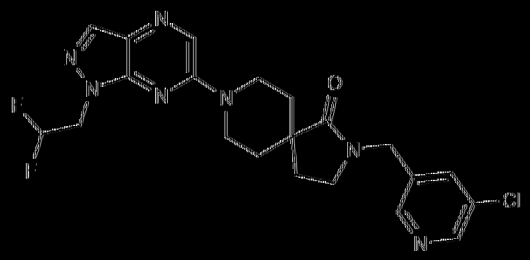
330



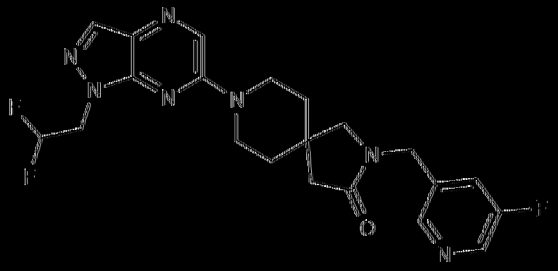
331



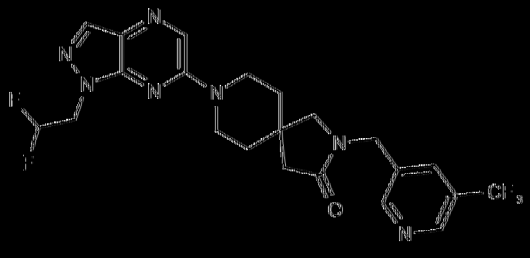
332



333



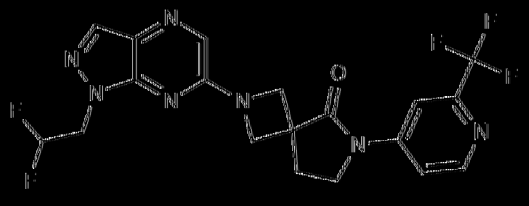
334



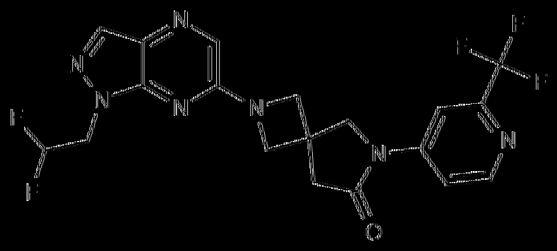
335



336



337



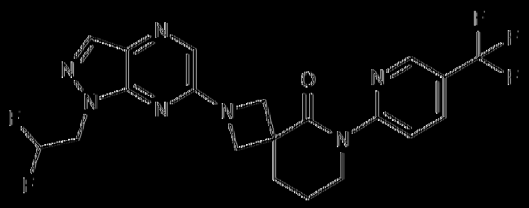
338



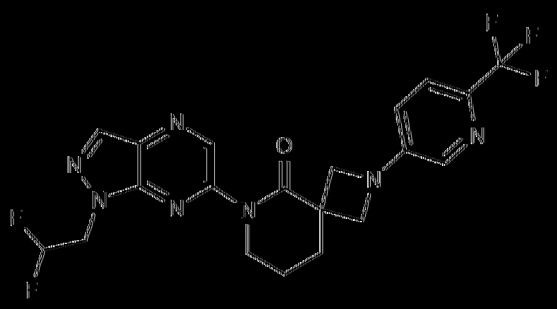
339



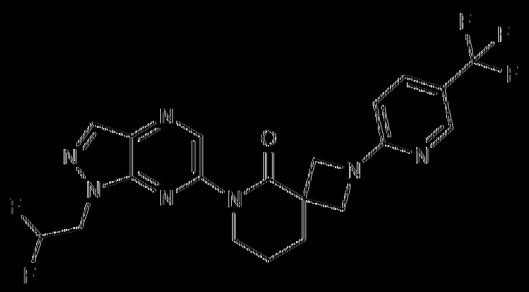
340



341



342



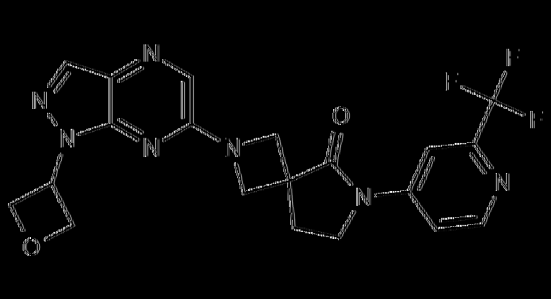
343



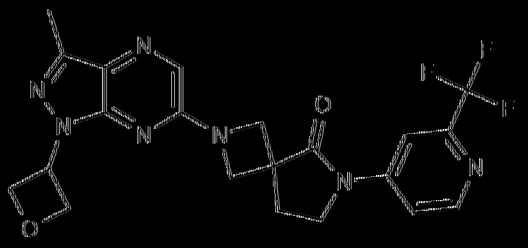
344



345



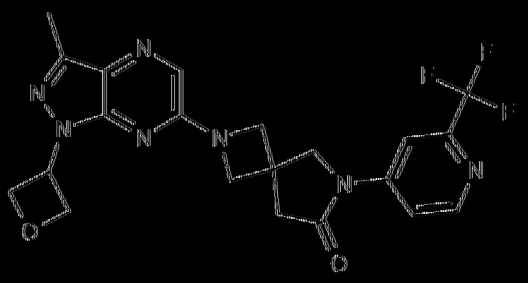
346



347



348



349



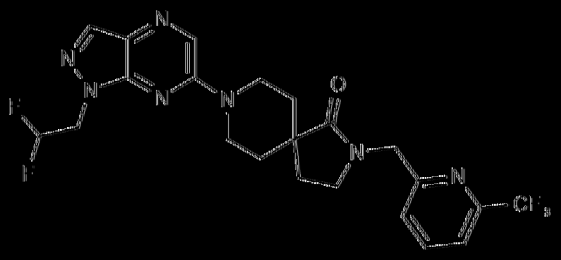
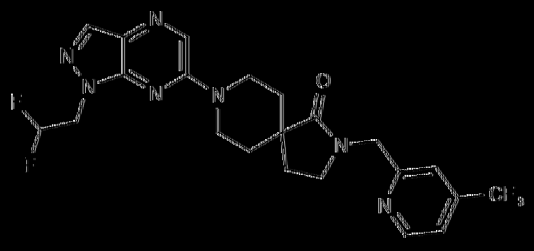
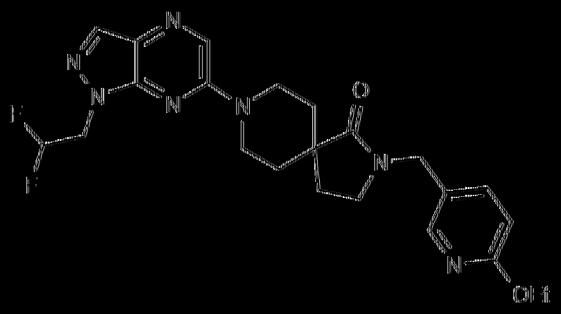
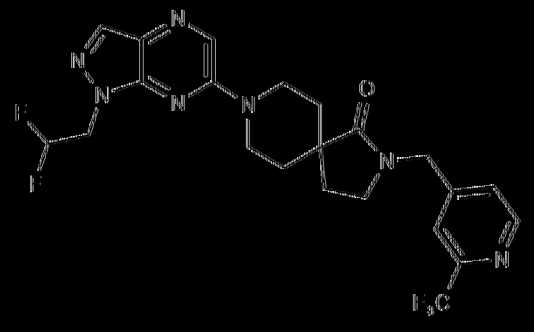
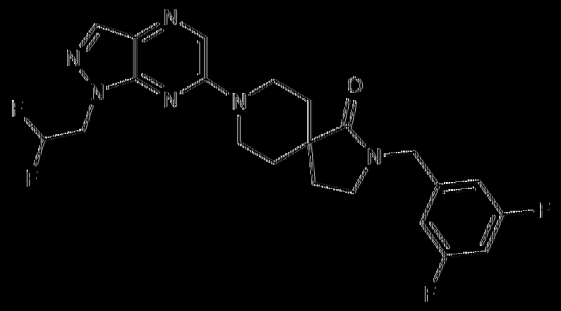
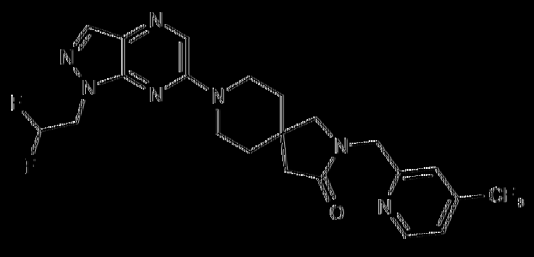
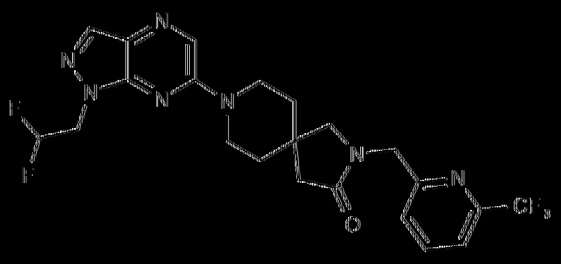
350



351

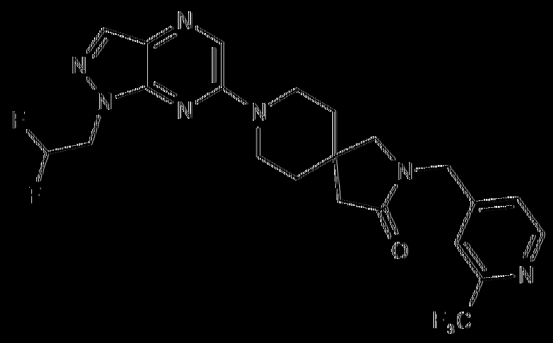


352

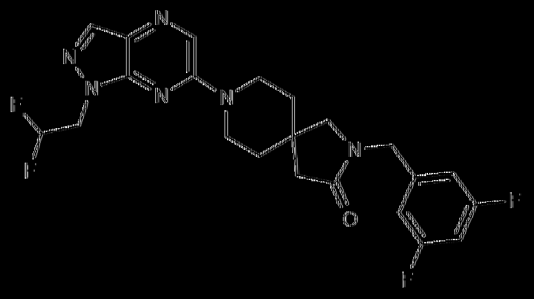
 353	 354
 355	 356
 357	 358
 359	 360



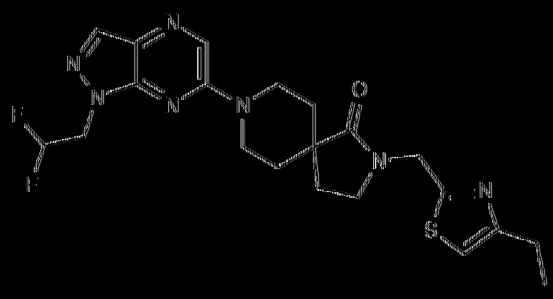
361



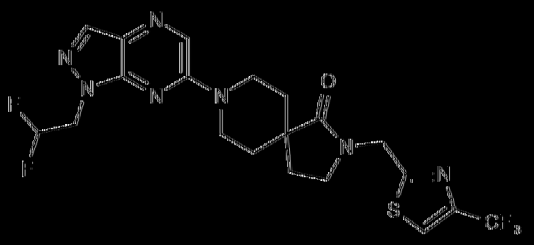
362



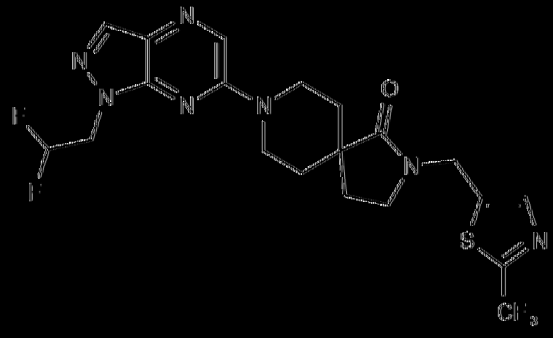
363



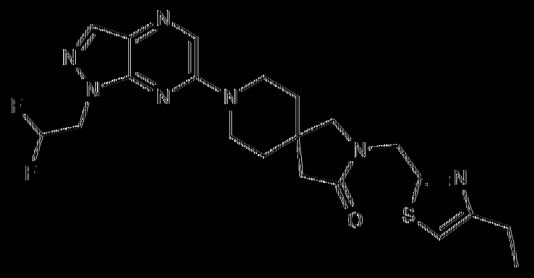
364



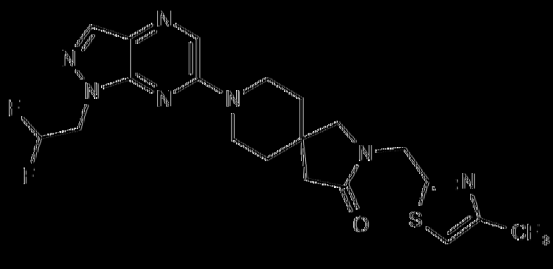
365



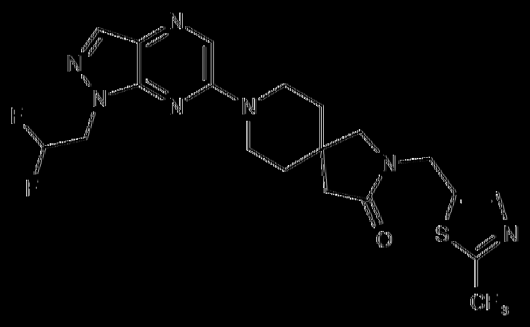
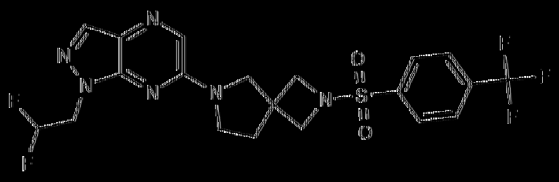
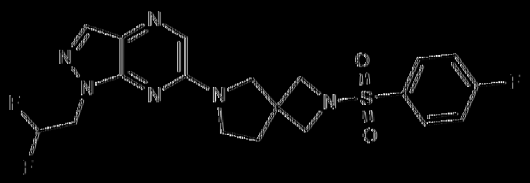
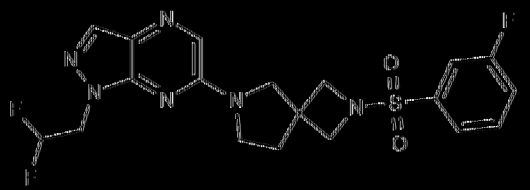
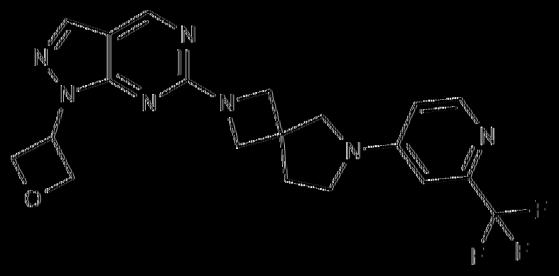
366



367



368

	
369	370
	
371	372
	
373	374
	
375	376



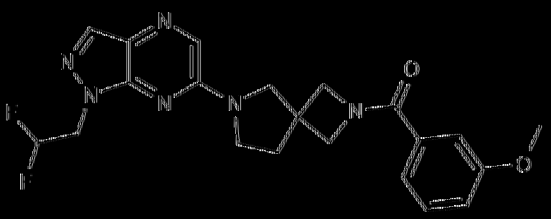
377



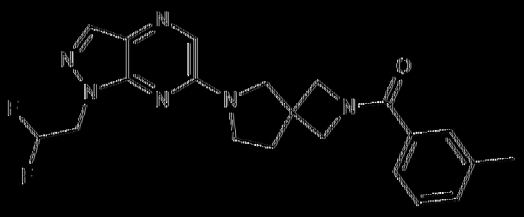
378



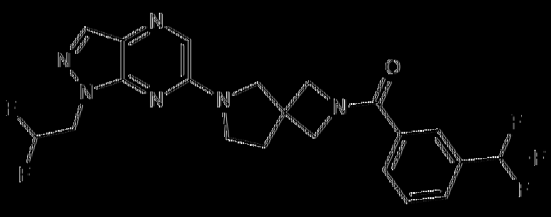
379



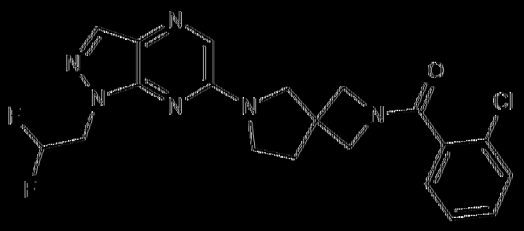
380



381



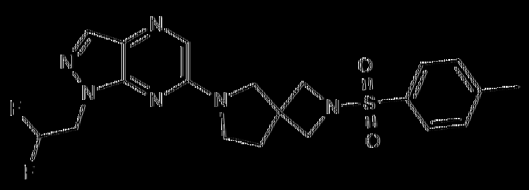
382



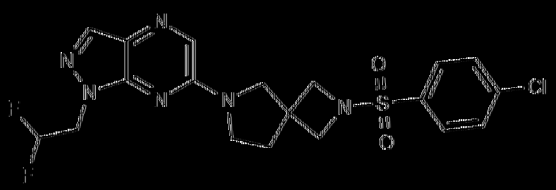
383



384



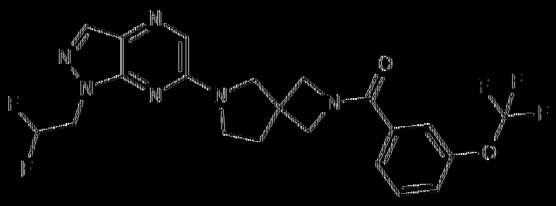
385



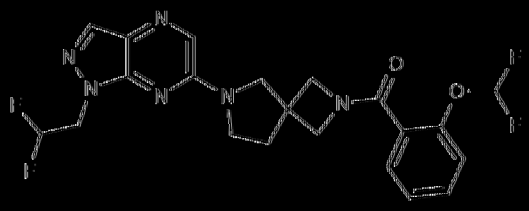
386



387



388



389



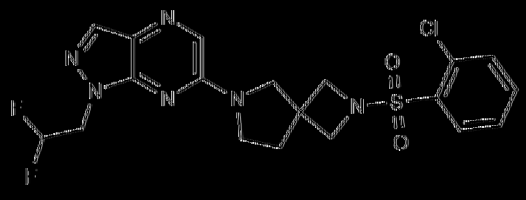
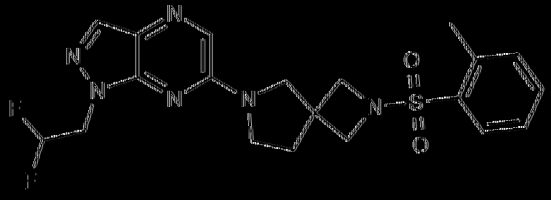
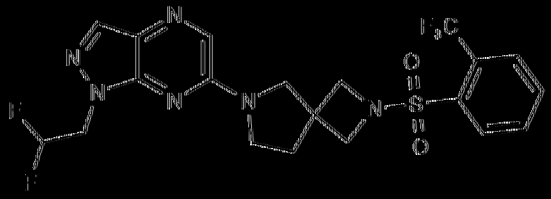
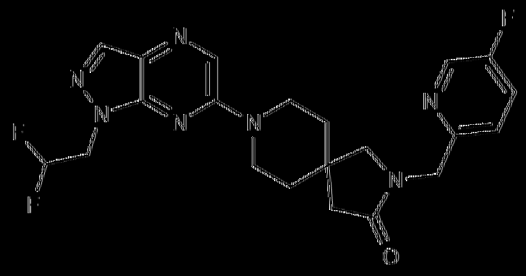
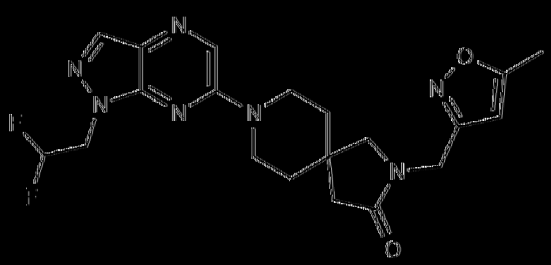
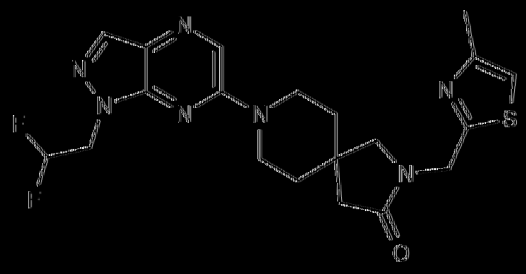
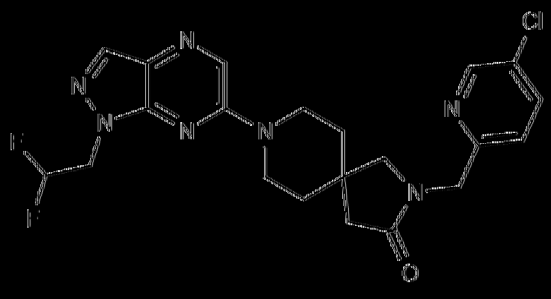
390



391

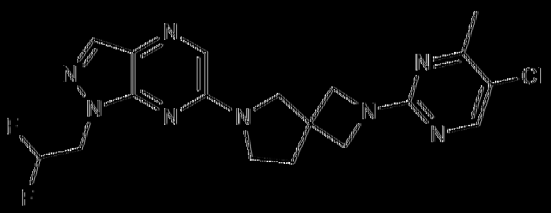


392

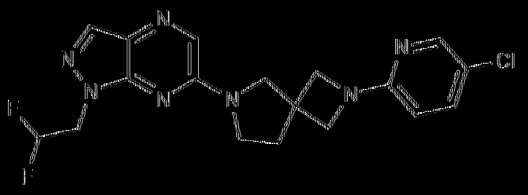
	
393	394
	
395	396
	
397	398
	
399	400



401



402



403



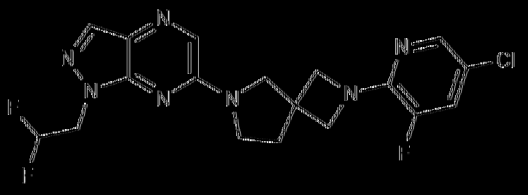
404



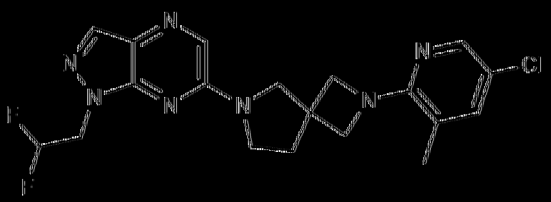
405



406



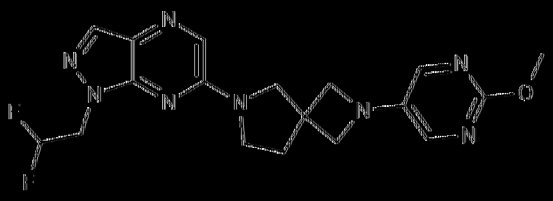
407



408



409



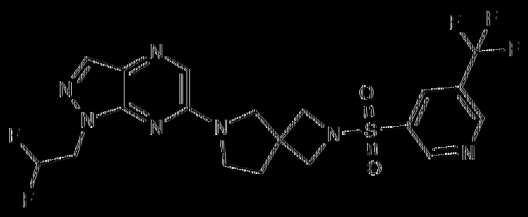
410



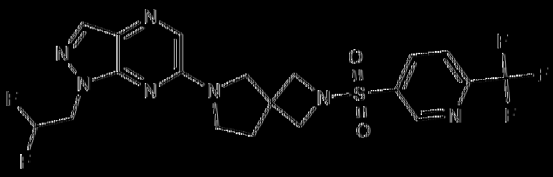
411



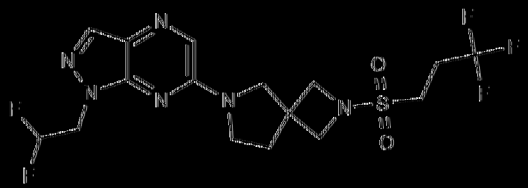
412



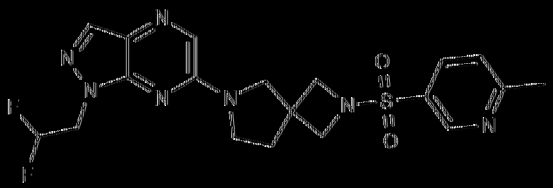
413



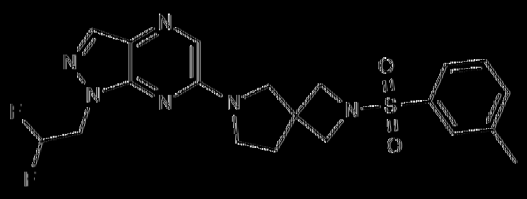
414



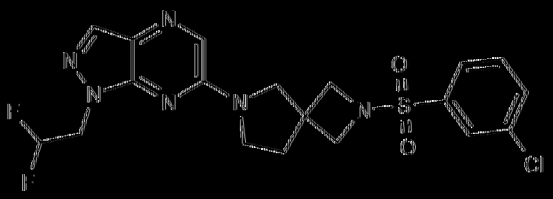
415



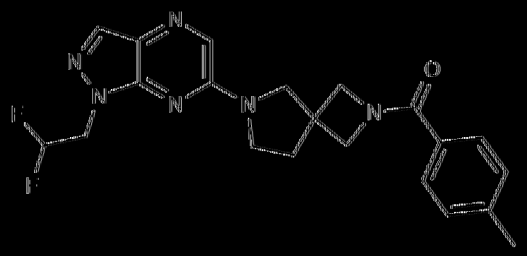
416



417



418



419



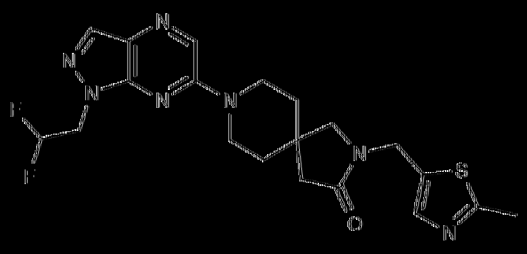
420



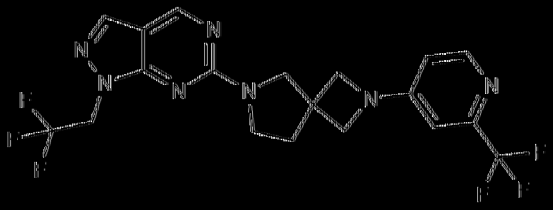
421



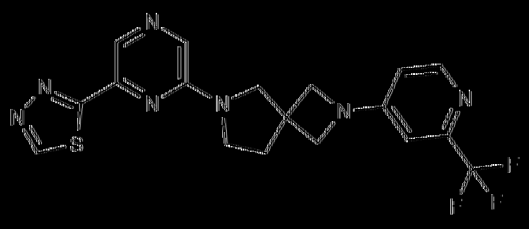
422



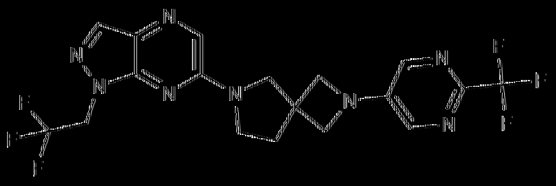
423



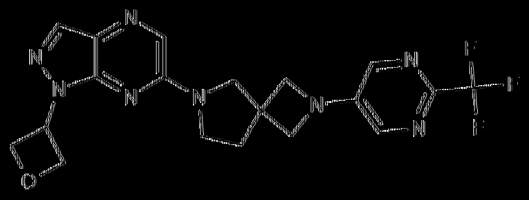
424



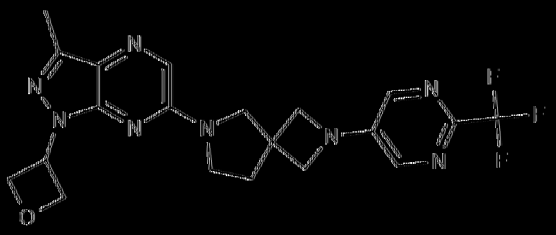
425



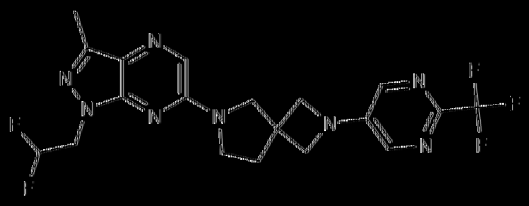
426



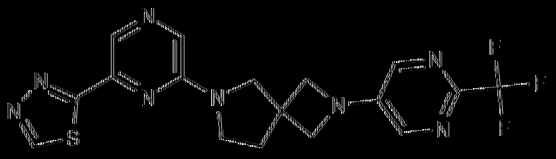
427



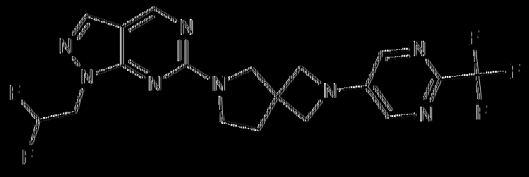
428



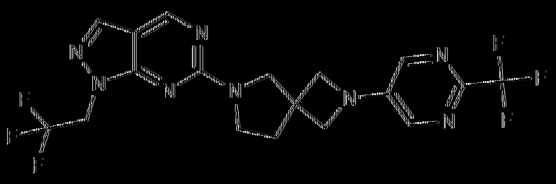
429



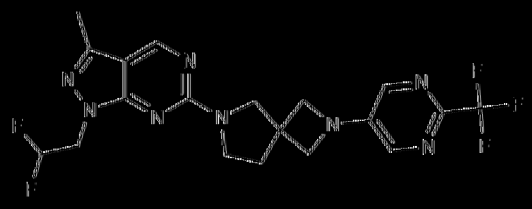
430



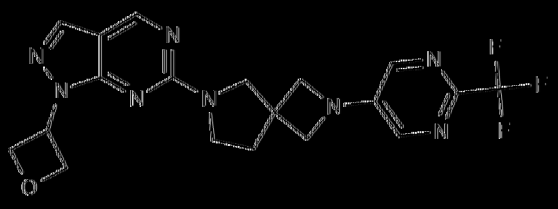
431



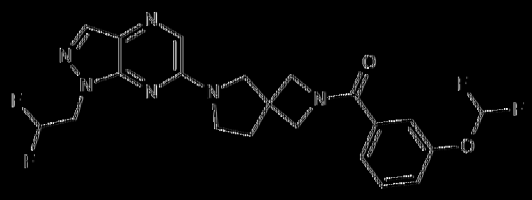
432



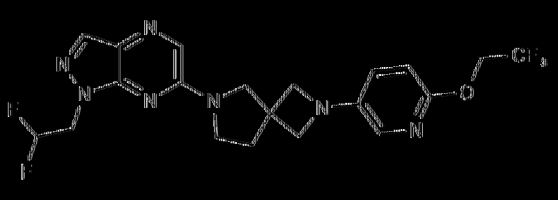
433



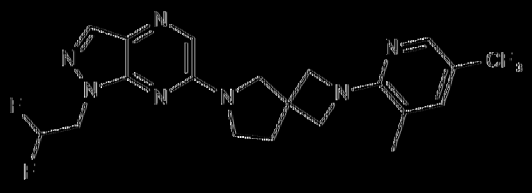
434



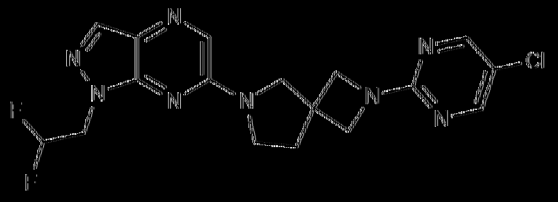
435



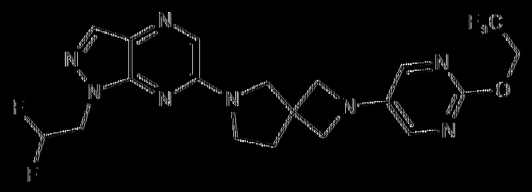
436



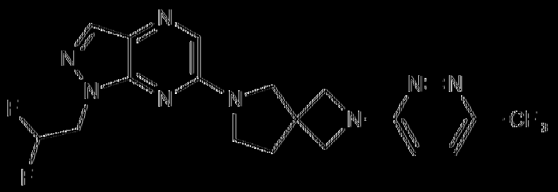
437



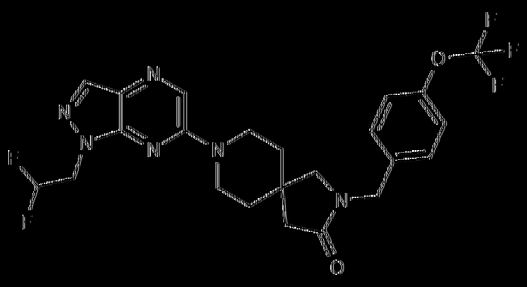
438



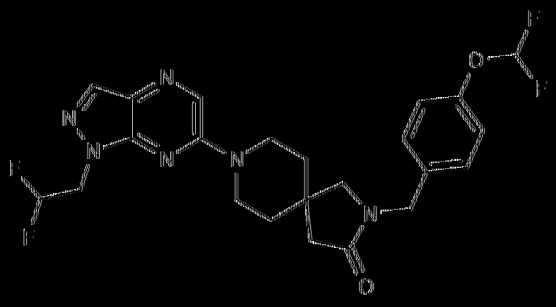
439



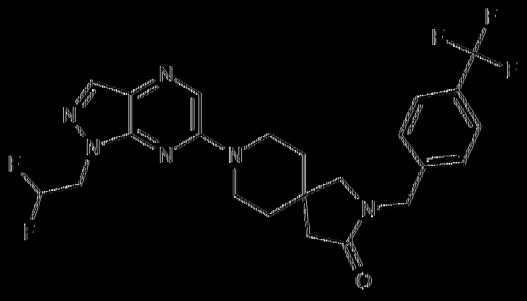
440



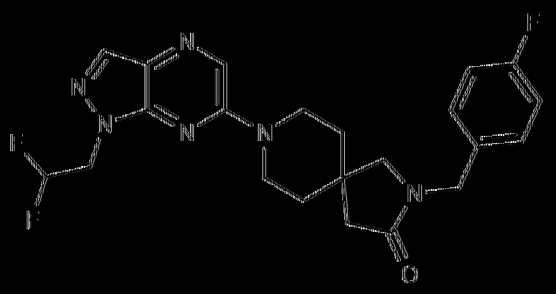
441



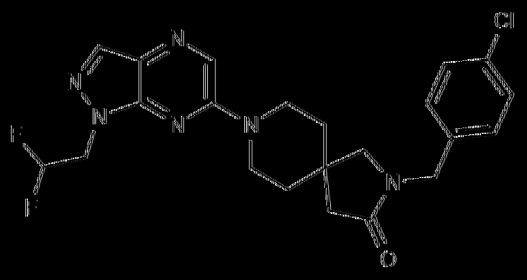
442



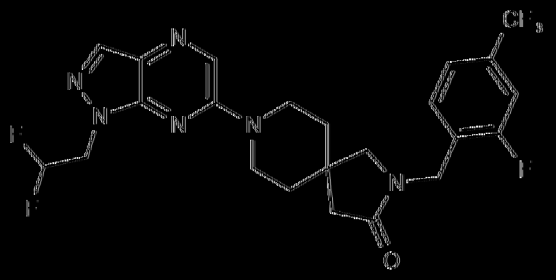
443



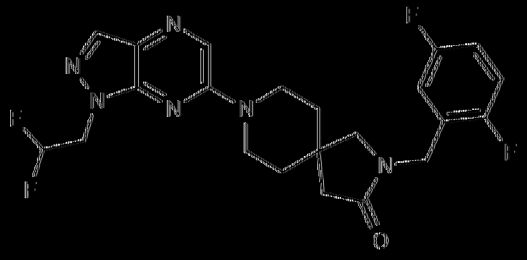
444



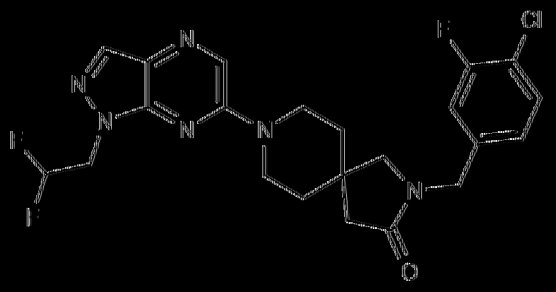
445



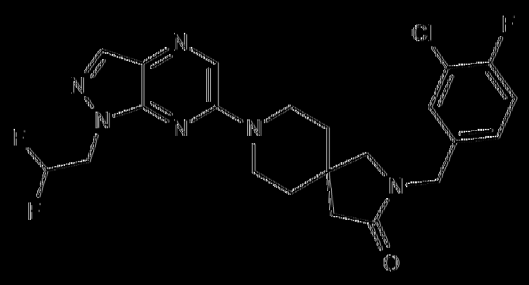
446



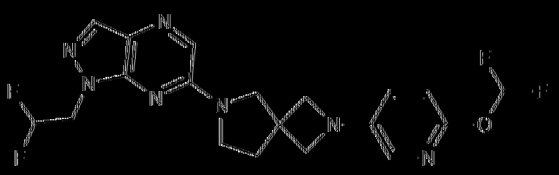
447



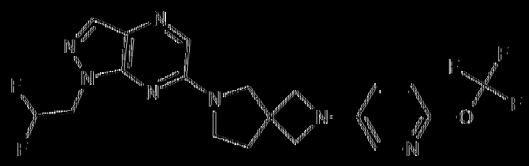
448



449



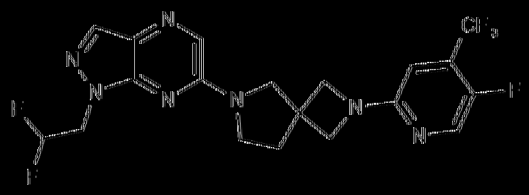
450



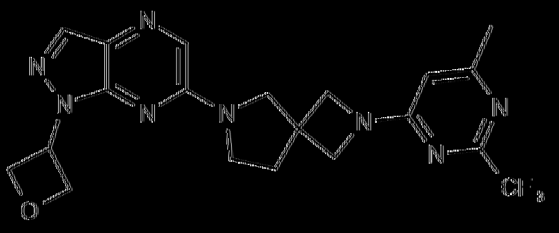
451



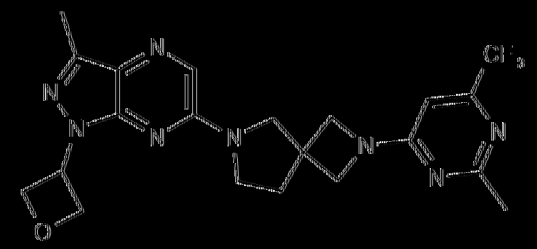
452



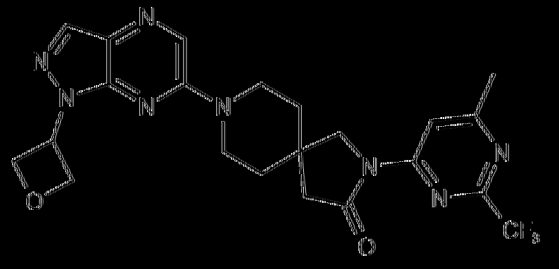
453



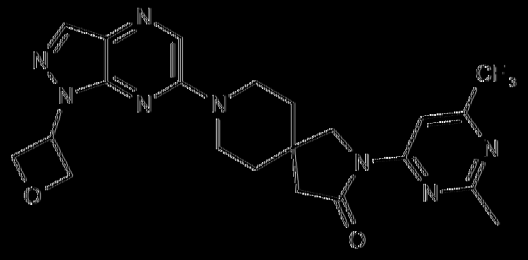
454



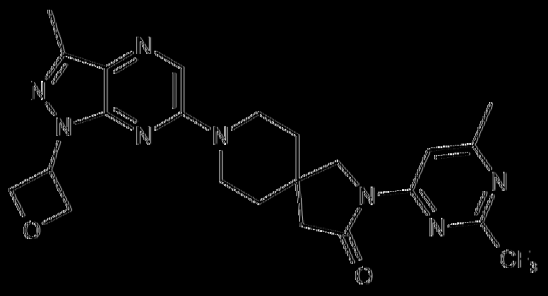
455



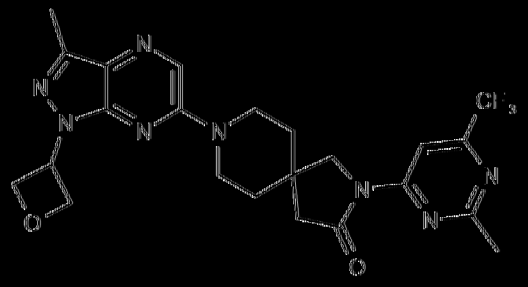
456



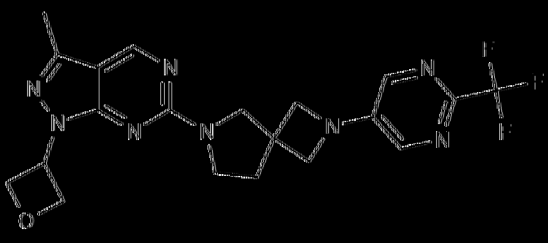
457



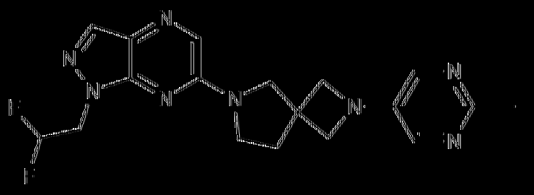
458



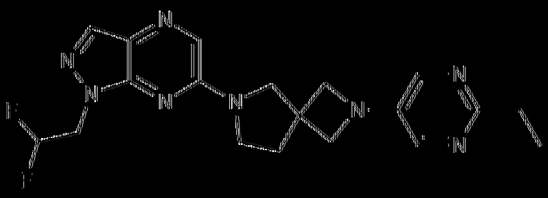
459



460



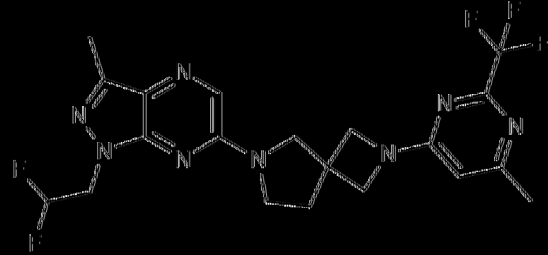
461



462



463



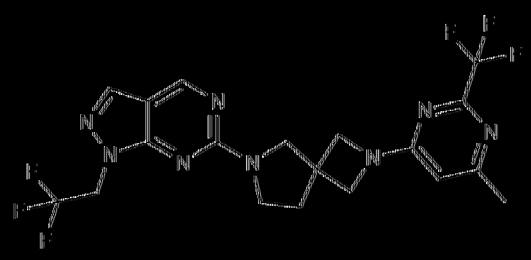
464



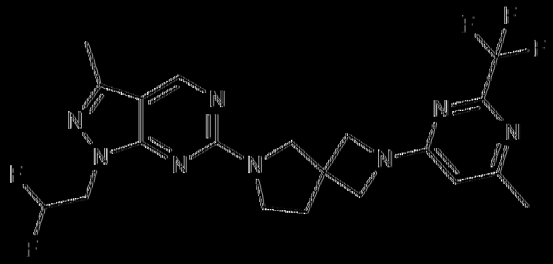
465



466



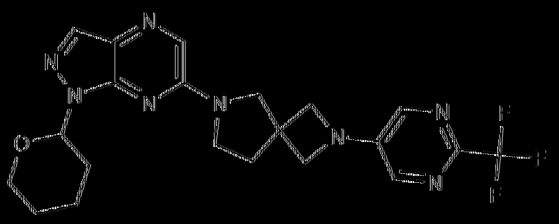
467



468



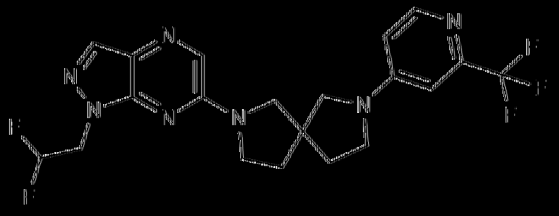
469



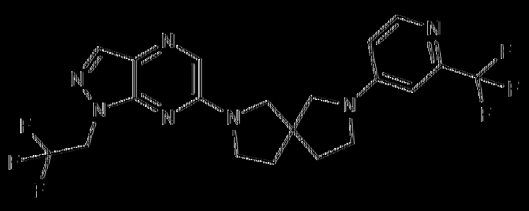
470



471



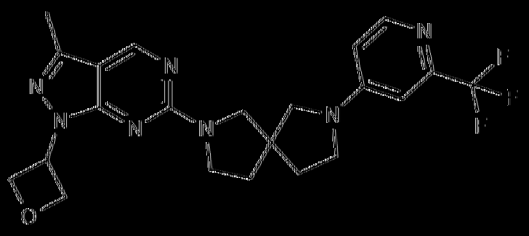
472



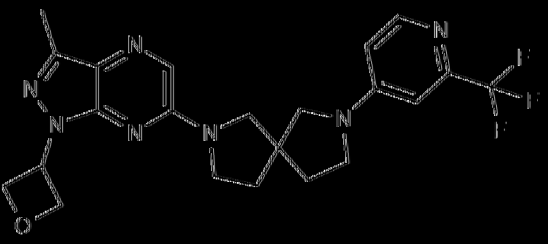
473



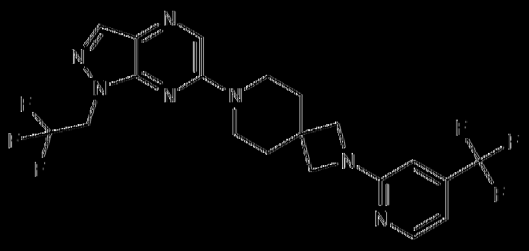
474



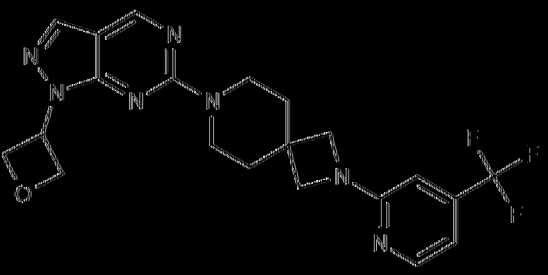
475



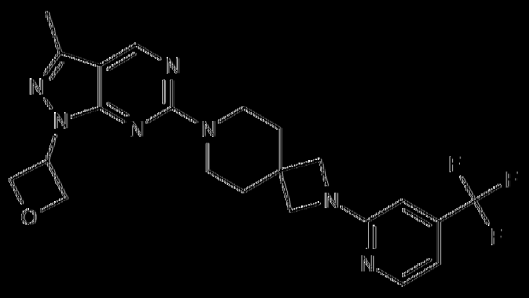
476



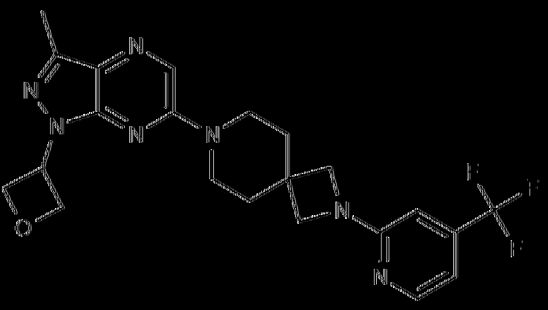
477



478



479



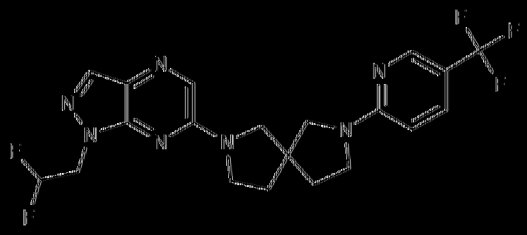
480



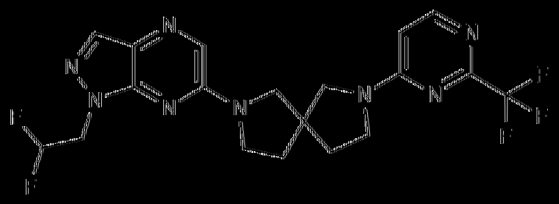
481



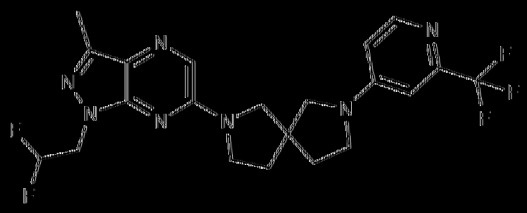
482



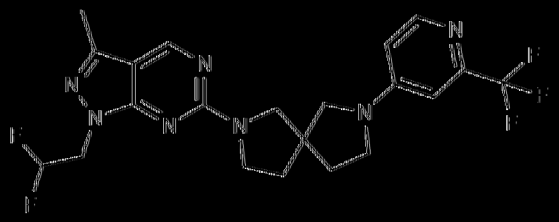
483



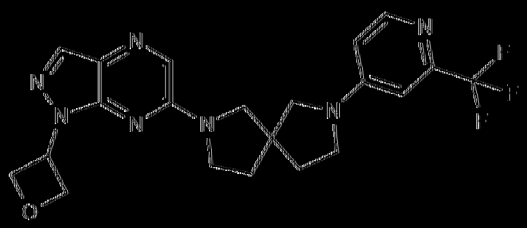
484



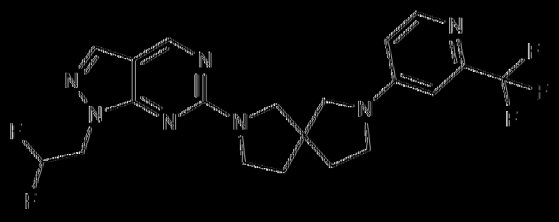
485



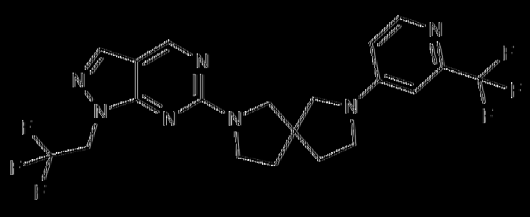
486



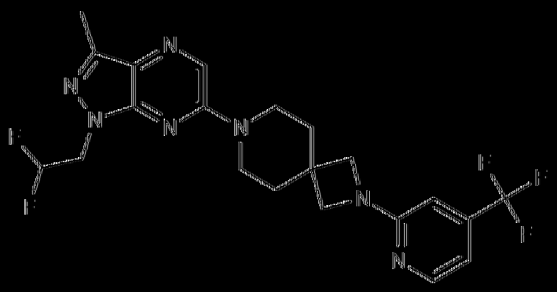
487



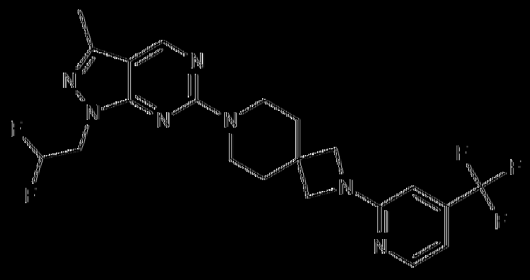
488



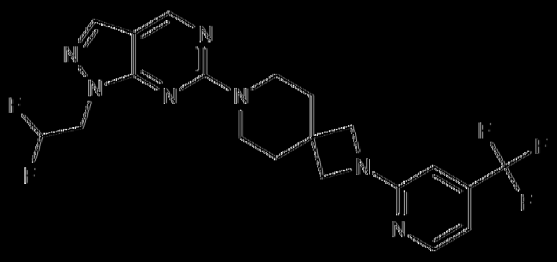
489



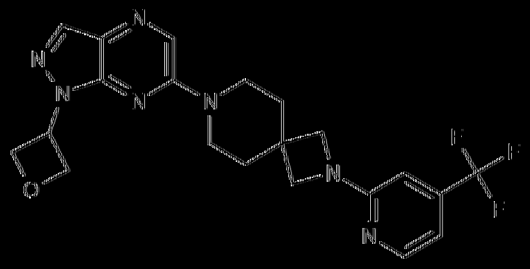
490



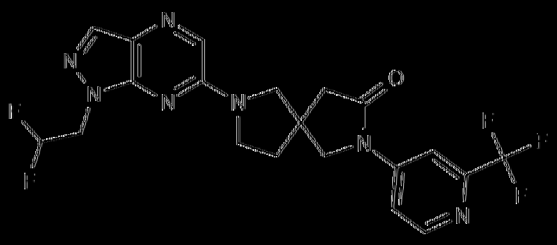
491



492



493



494



495



496



497



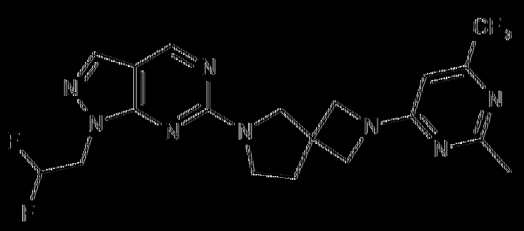
498



499



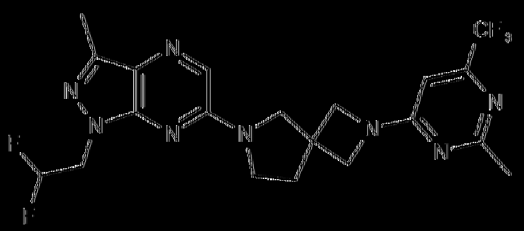
500



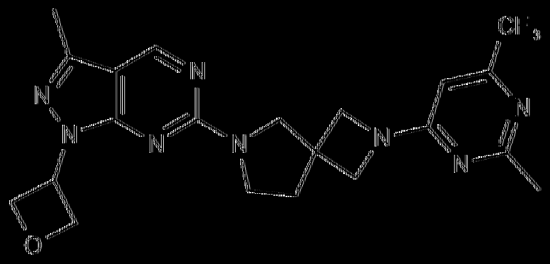
501



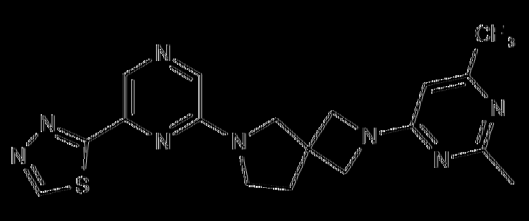
502



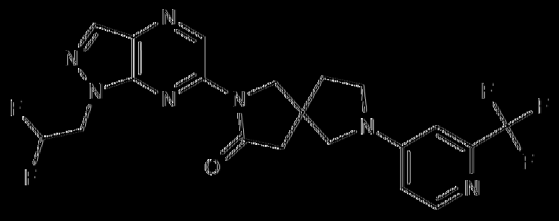
503



504



505



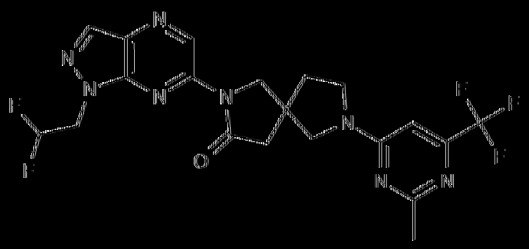
506



507



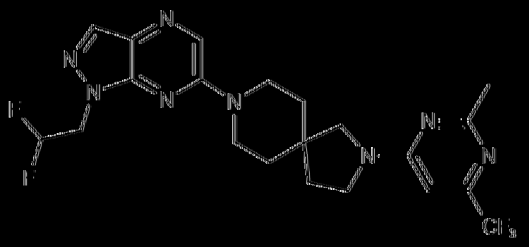
508



509



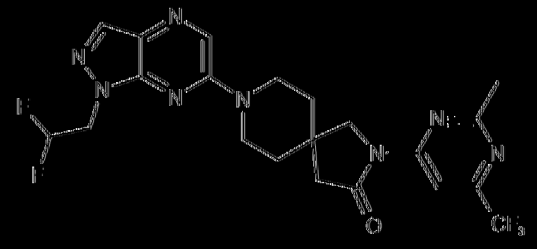
510



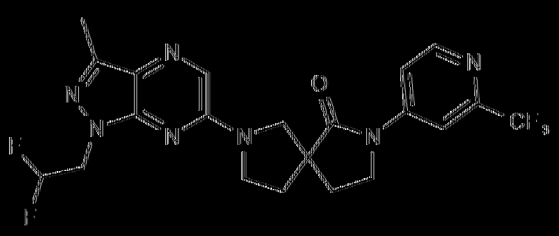
511



512



513



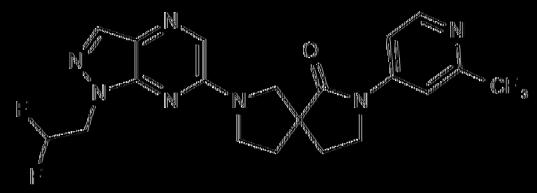
514



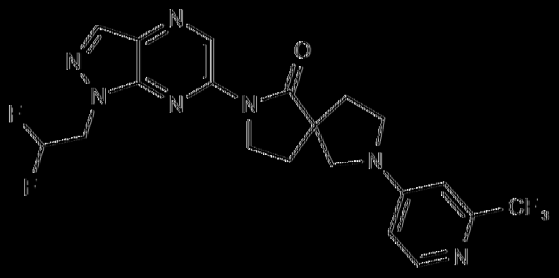
515



516



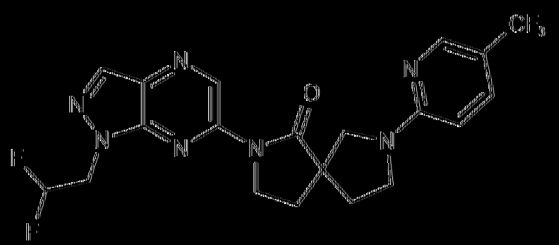
517



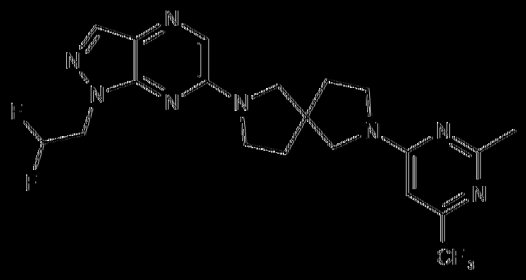
518



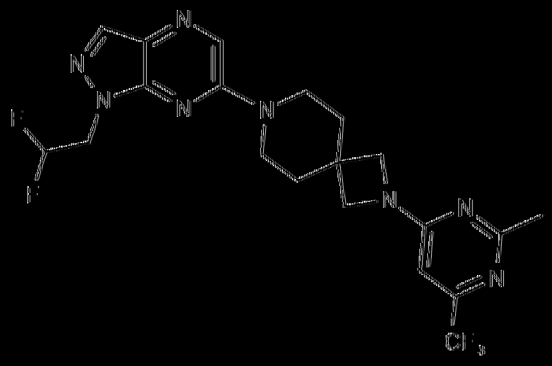
519



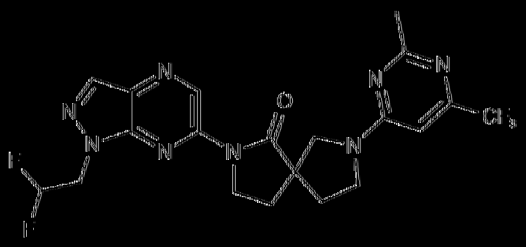
520



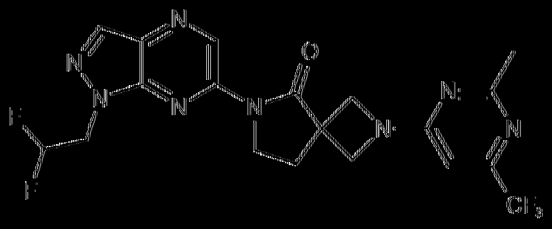
521



522



523



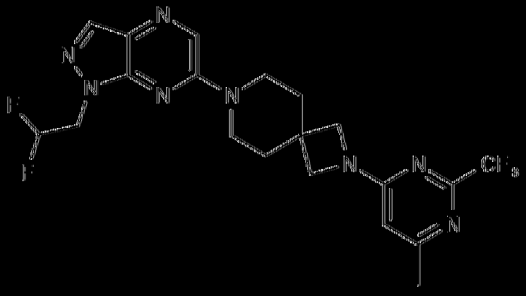
524



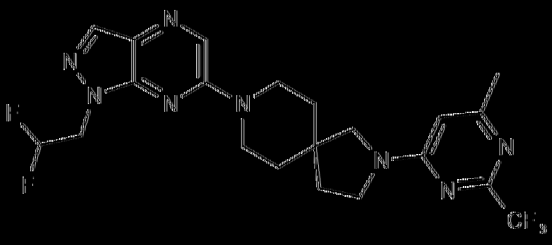
525



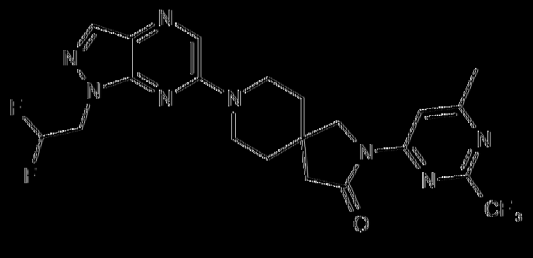
526



527



528



529



530



531



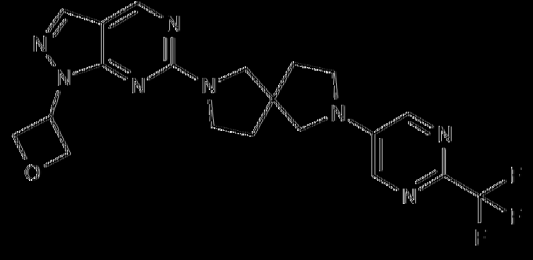
532



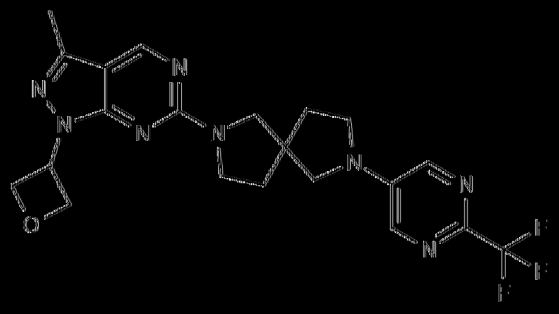
533



534



535



536

537



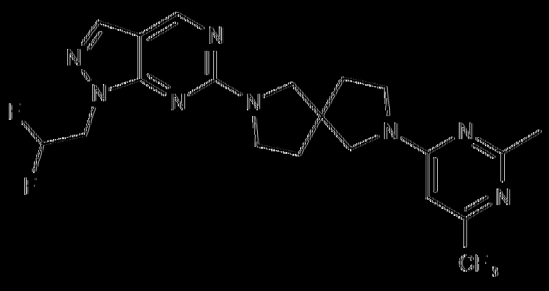
538



539



540



541



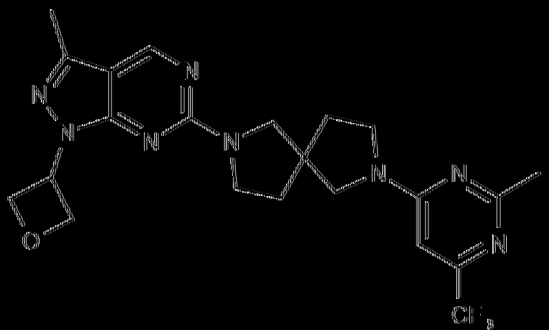
542



543

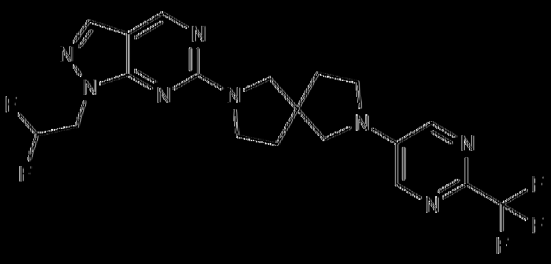


544

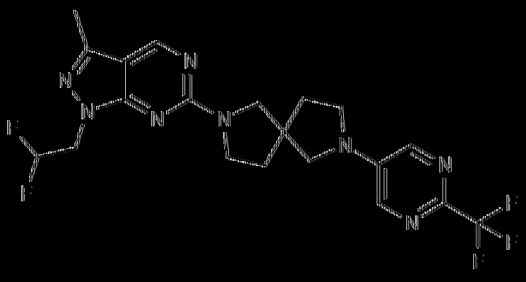




545



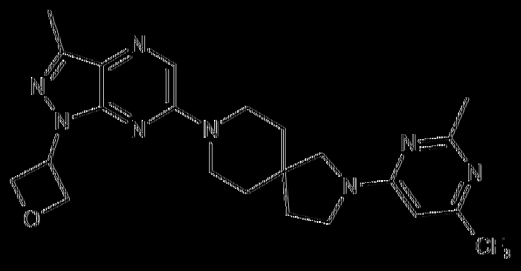
546



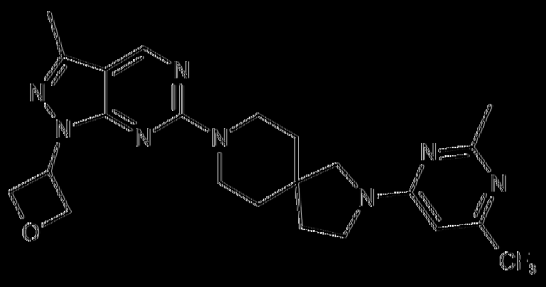
547



548



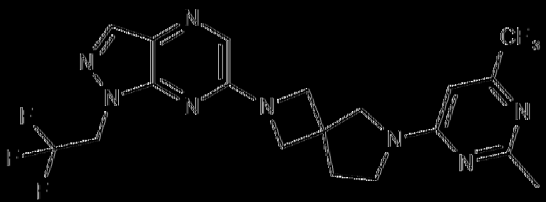
549



550



551



552



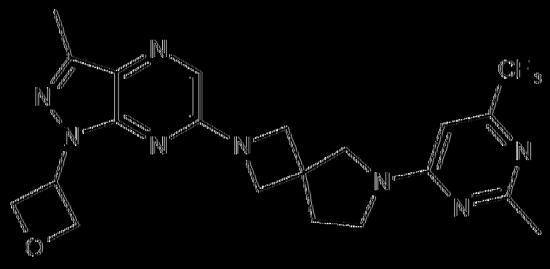
553



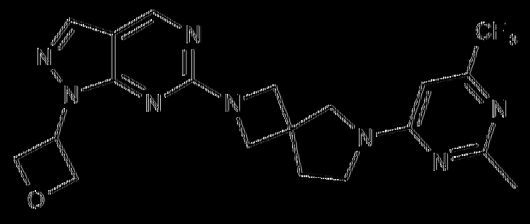
554



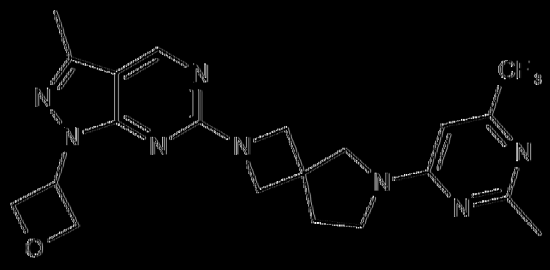
555



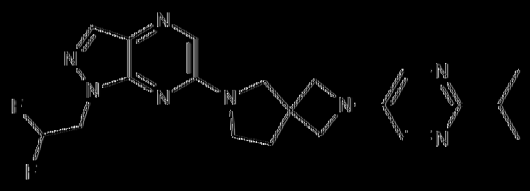
556



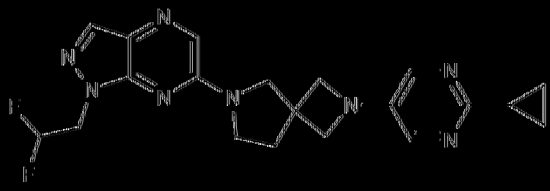
557



558



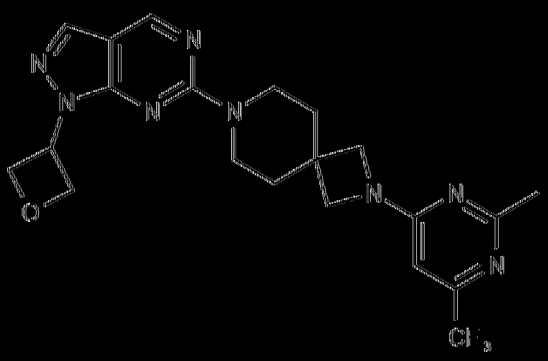
559



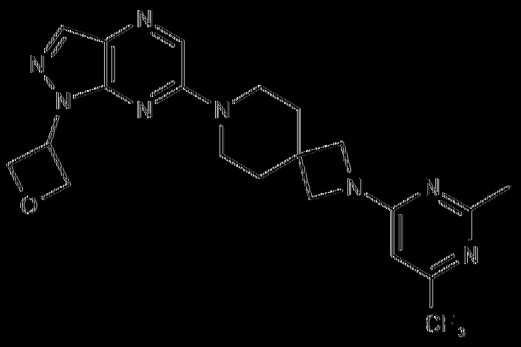
560



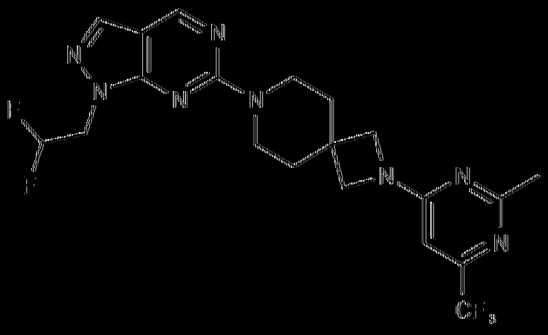
561



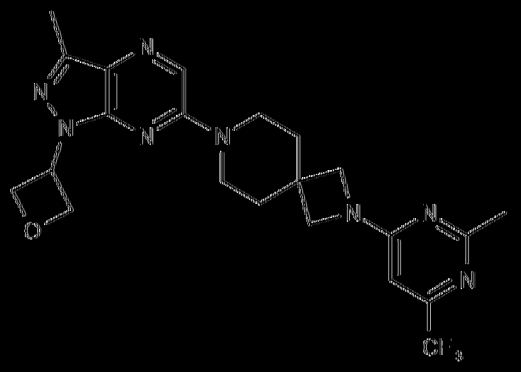
562



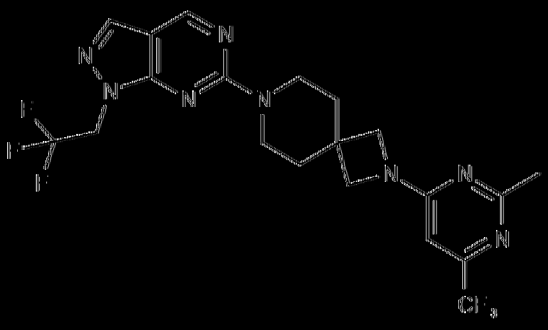
563



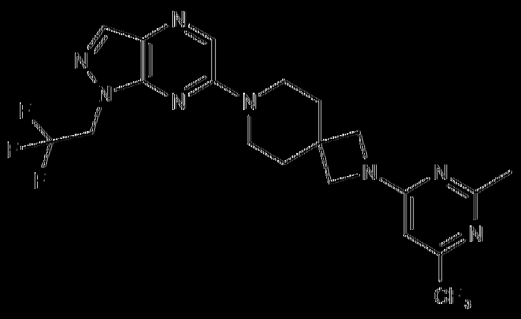
564



565



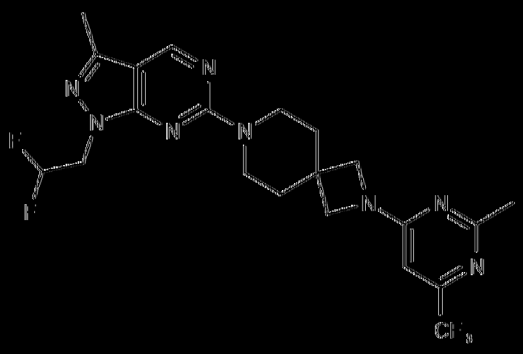
566



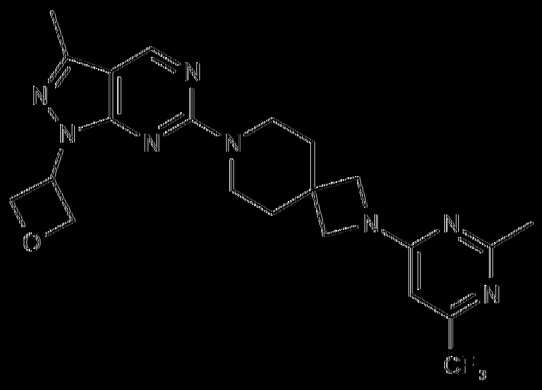
567



568



569



570



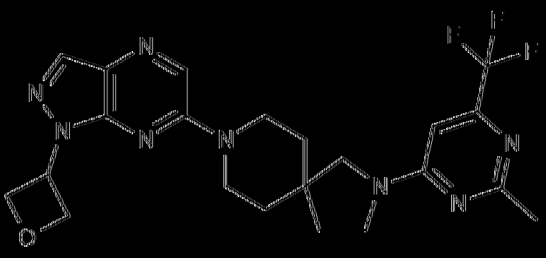
571



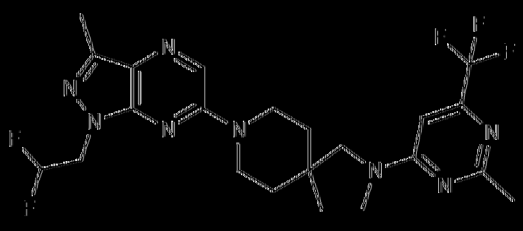
572



573



574



575



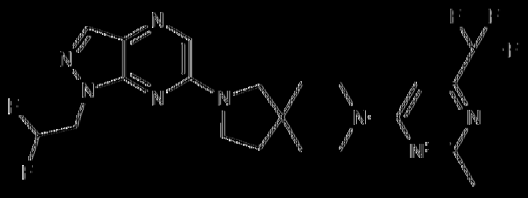
576



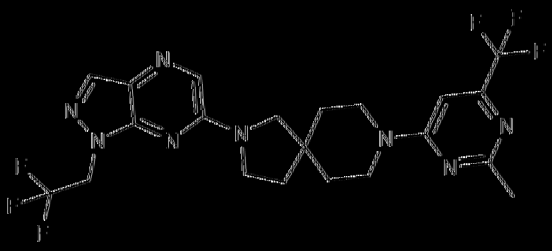
577



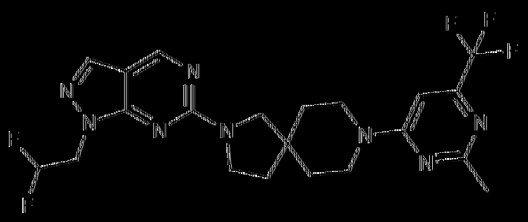
578



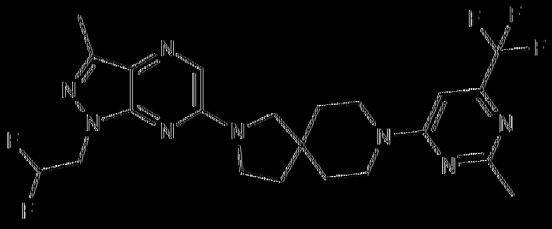
579



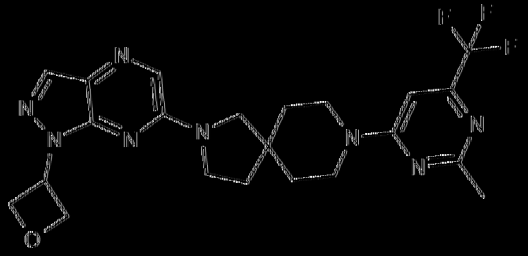
580



581



582



583

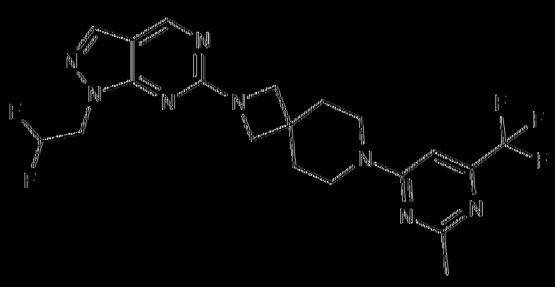


584

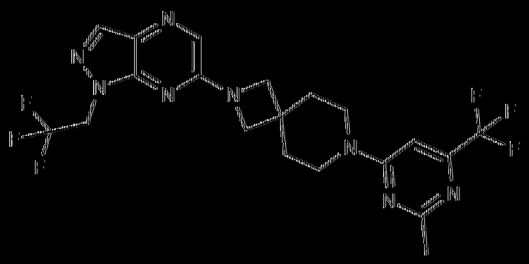
585



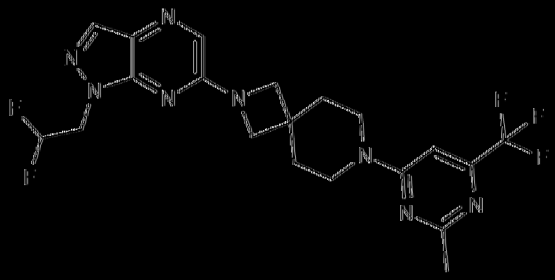
586



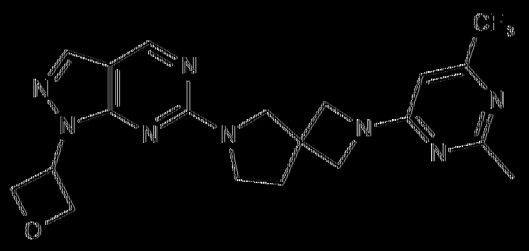
587



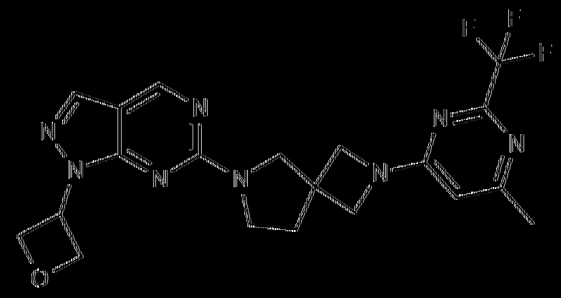
588



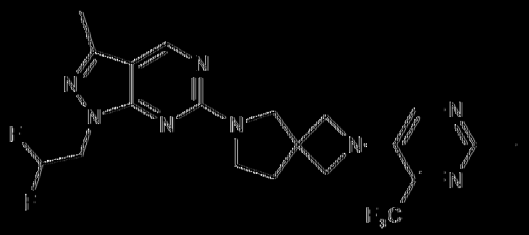
589



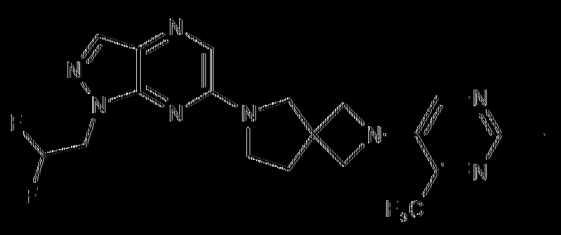
590

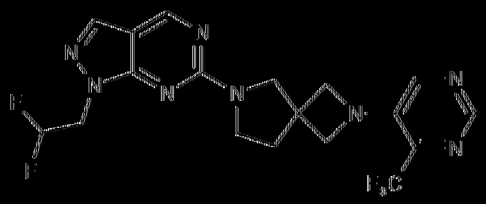
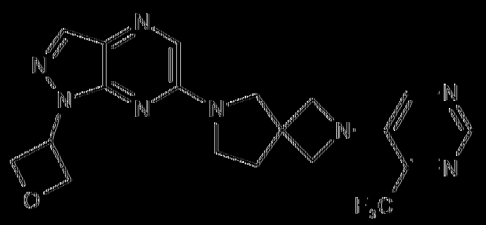
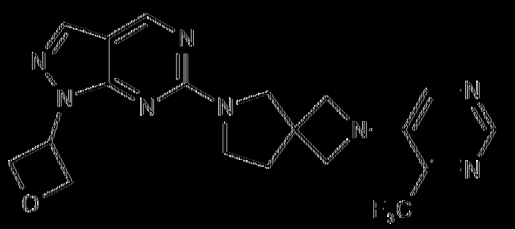
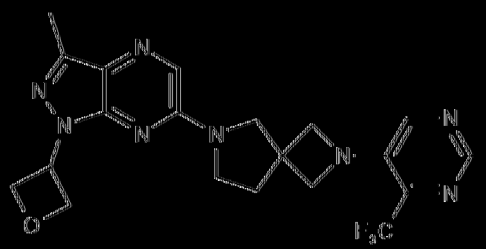
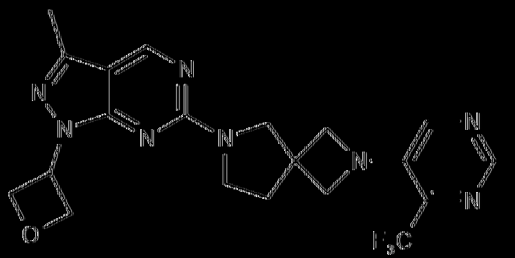


591



592



	
593	594
	
595	596
	
597	598
	
599	600



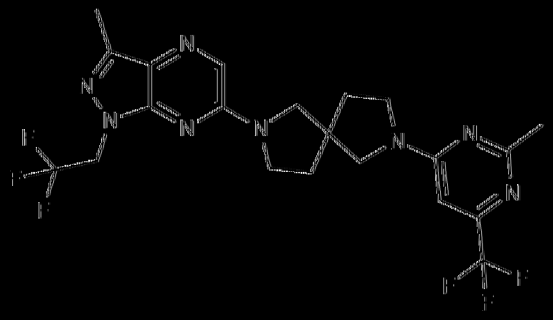
601



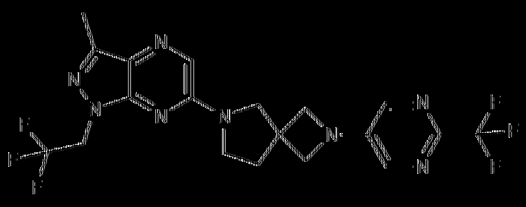
602



603



604



605



606



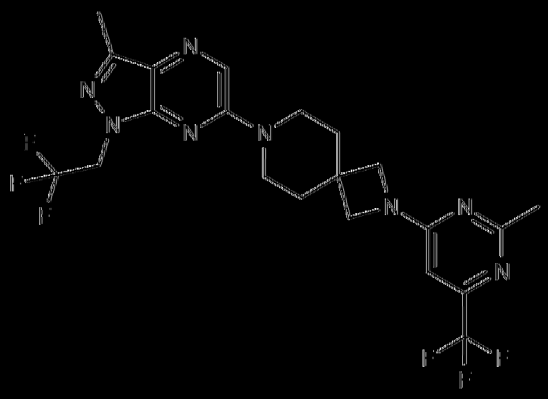
607



608



609



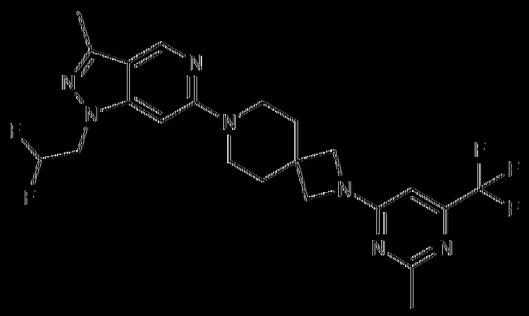
610



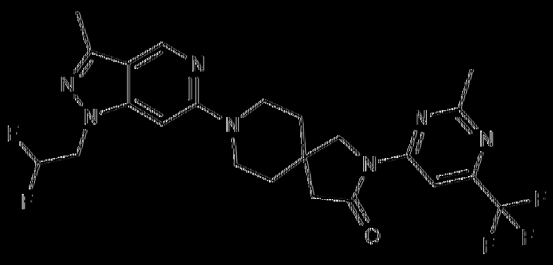
611



612



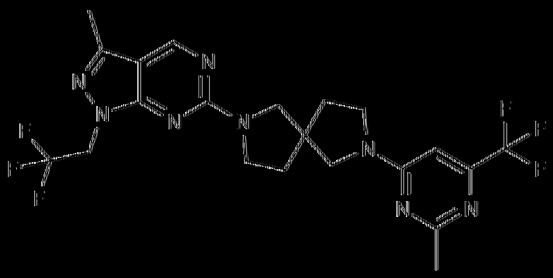
613



614



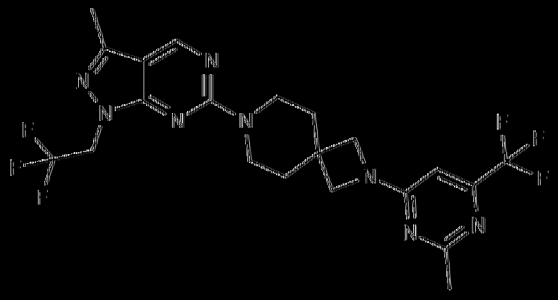
615



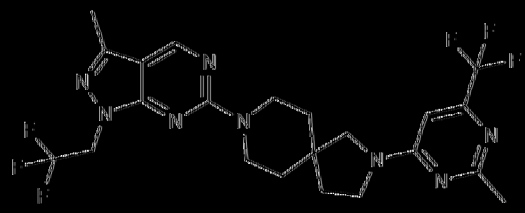
616



617



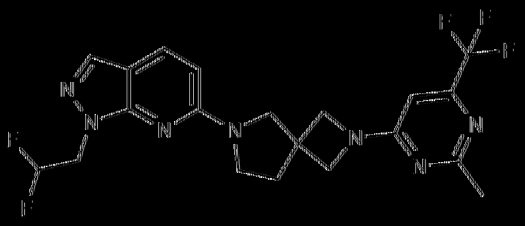
618



619



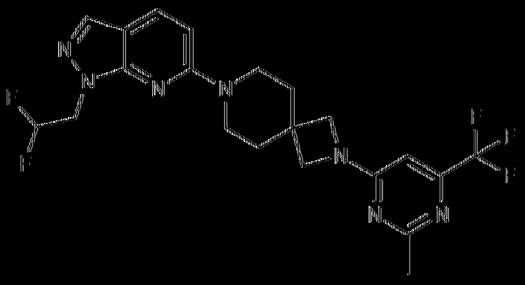
620



621



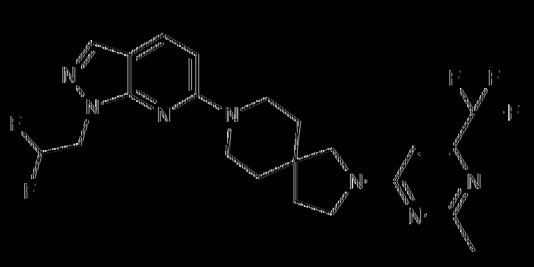
622



623



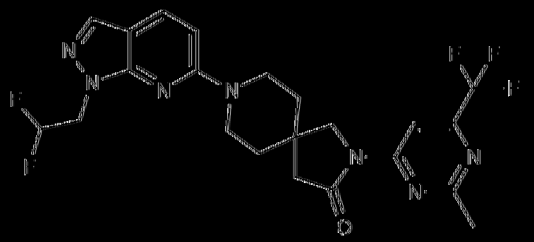
624



625



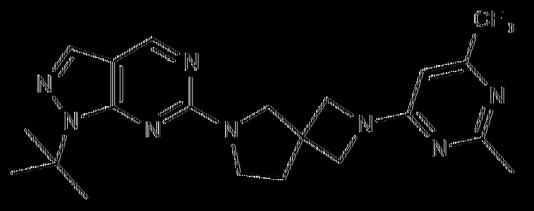
626



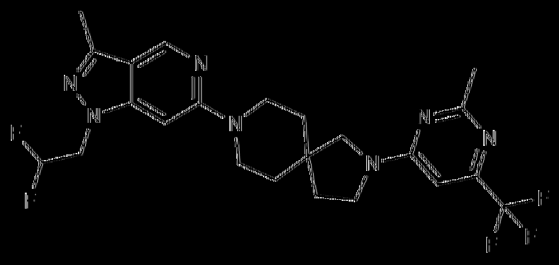
627



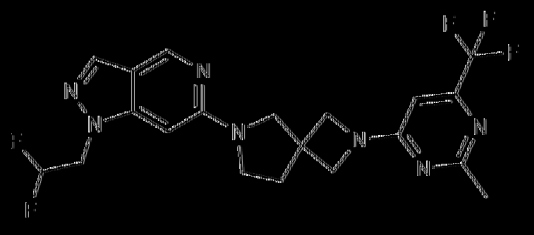
628



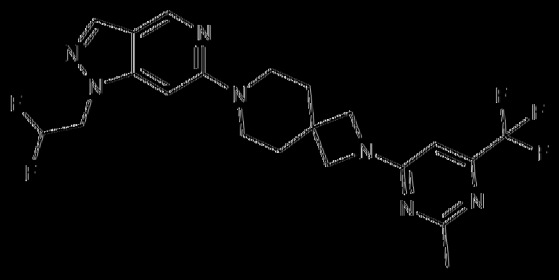
629



630



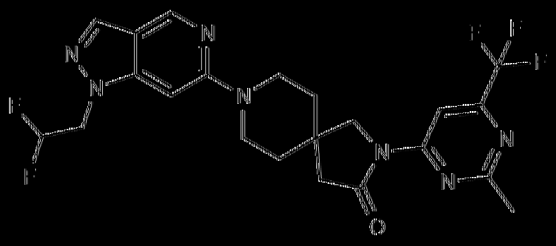
631



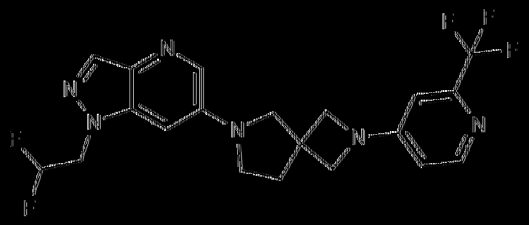
632



633



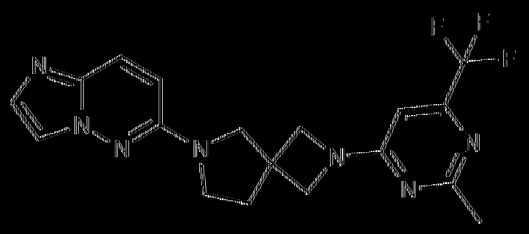
634



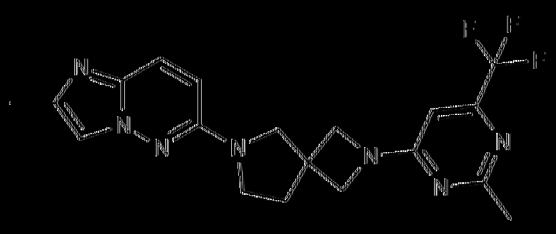
635



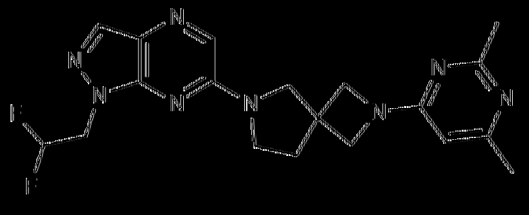
636



637



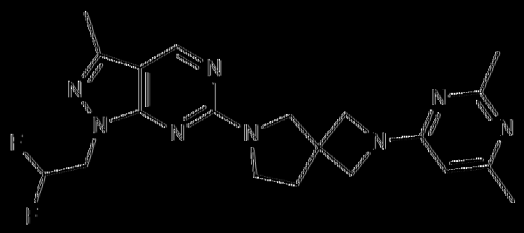
638



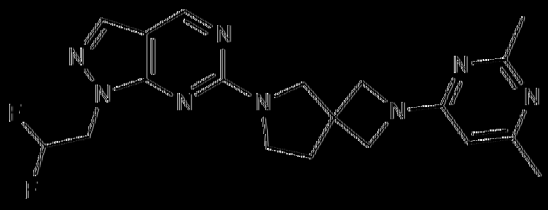
639



640



641



642



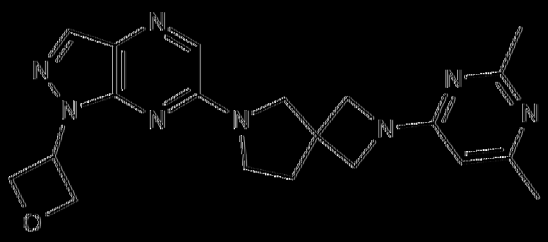
643



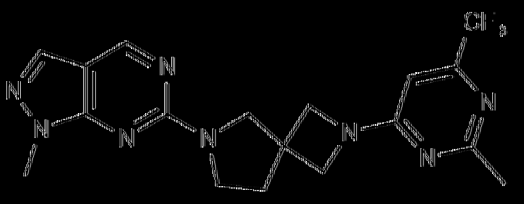
644



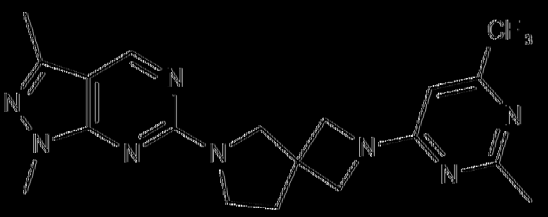
645



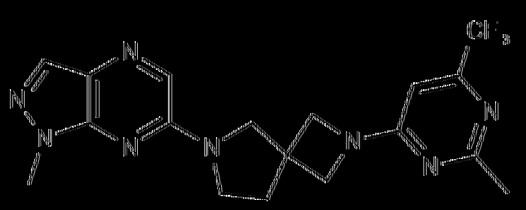
646



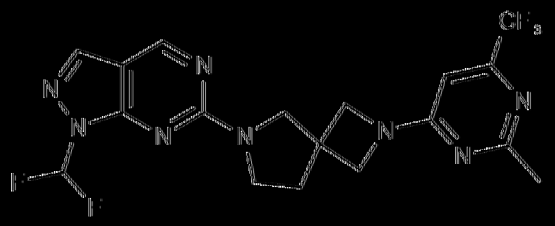
647



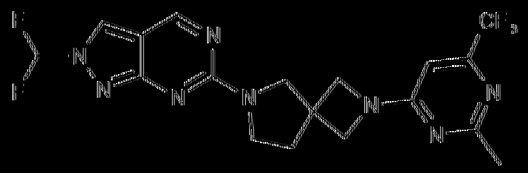
648



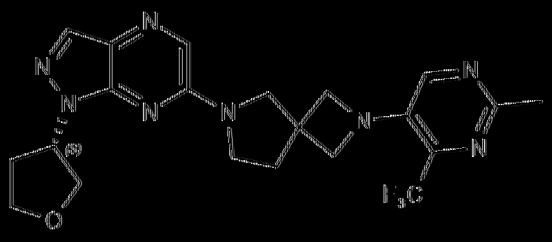
649



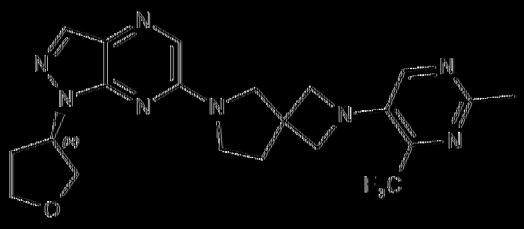
650



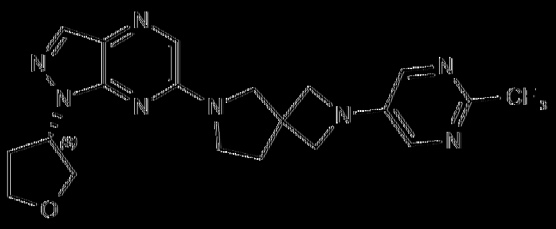
651



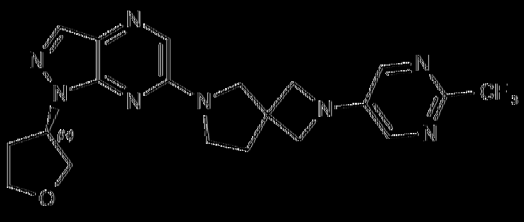
652



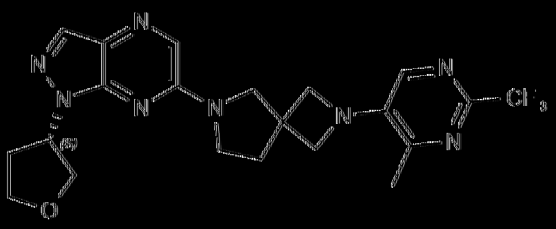
653



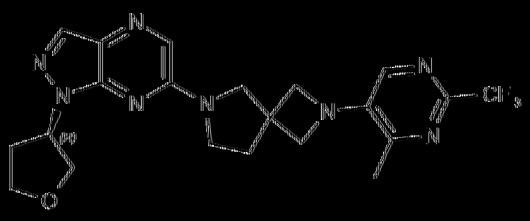
654



655



656



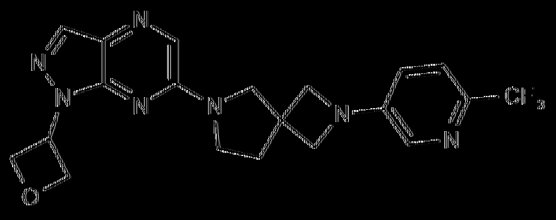
657



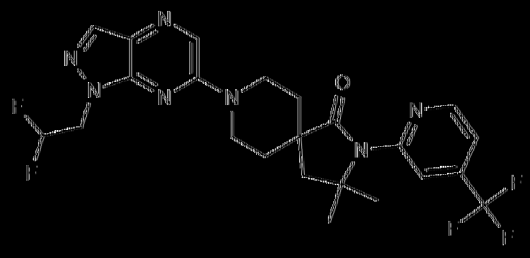
658



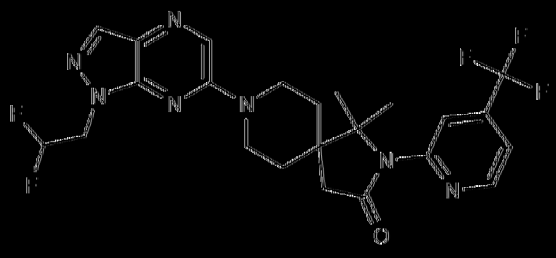
659



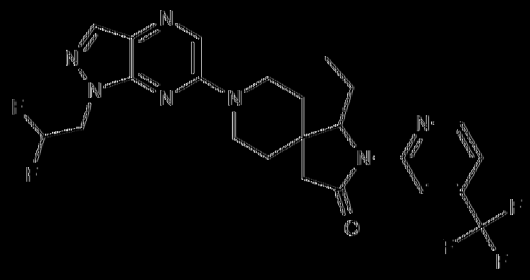
660



661



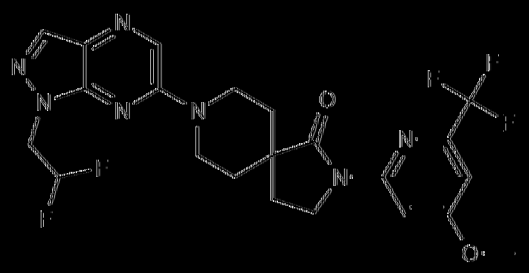
662



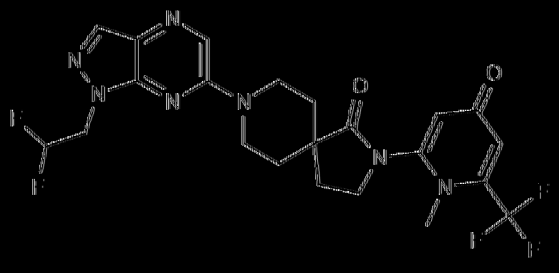
663



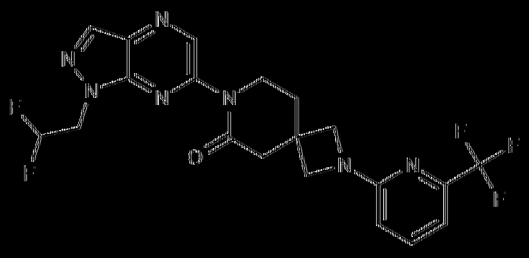
664



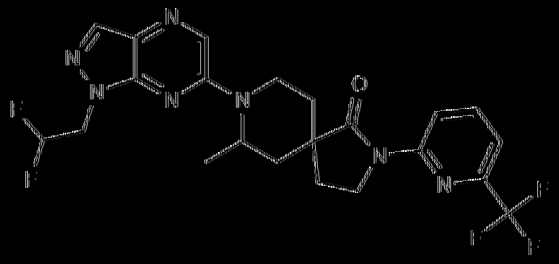
665



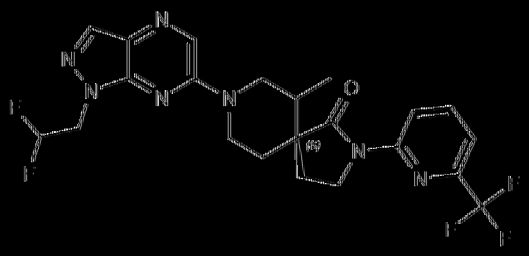
666



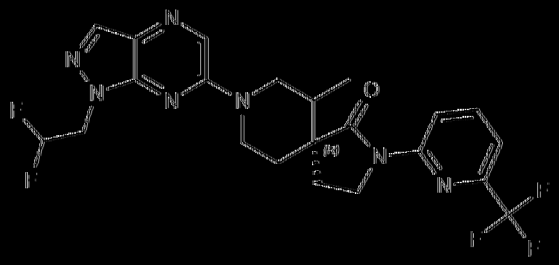
667



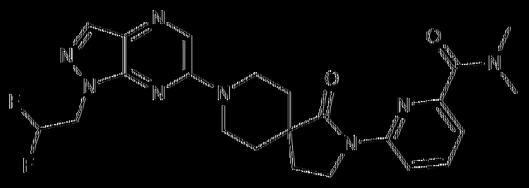
668



669



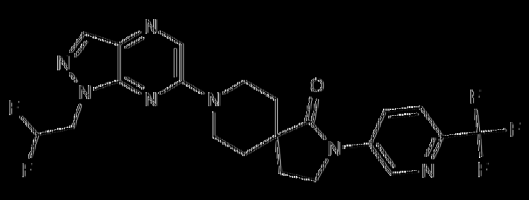
670



671



672



6/3



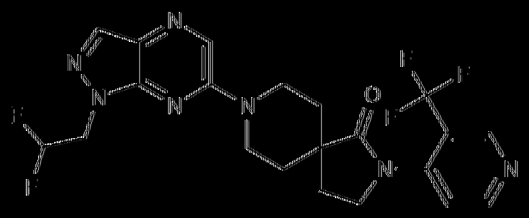
6/4



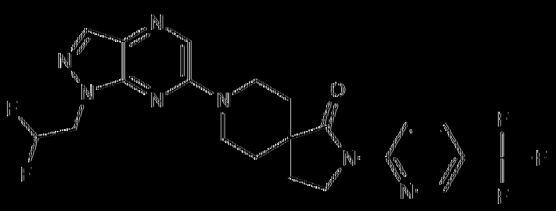
6/5



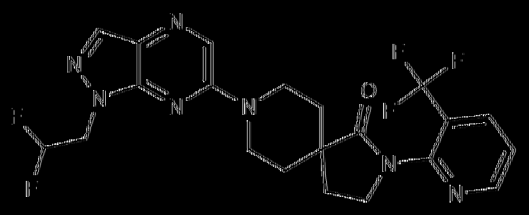
6/6



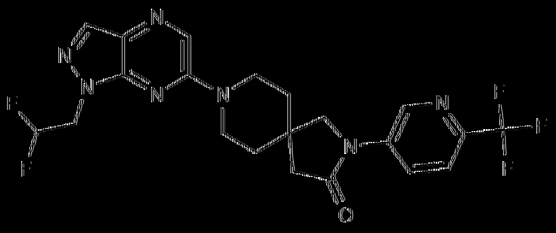
6/7



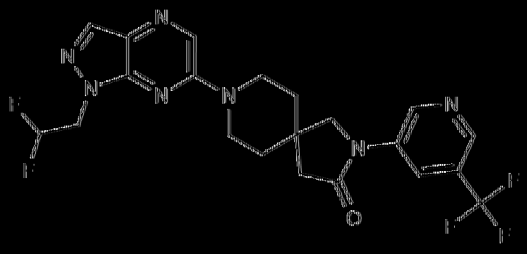
6/8



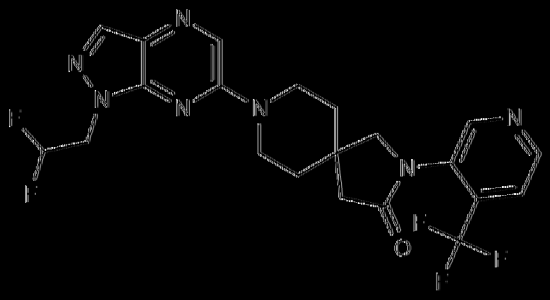
6/9



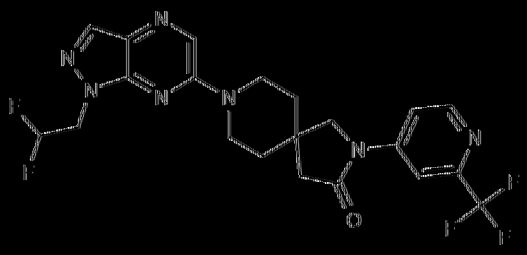
680



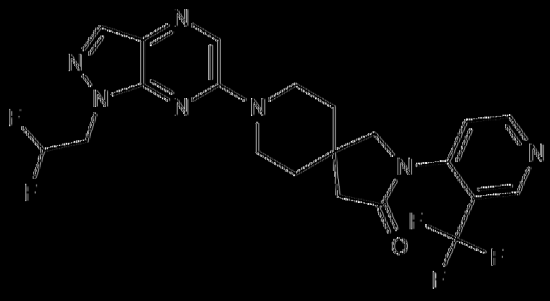
681



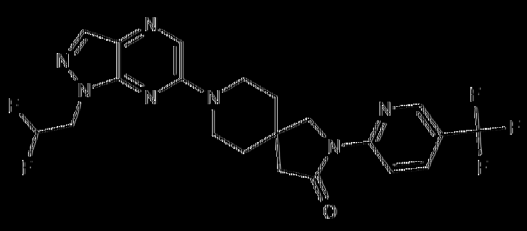
682



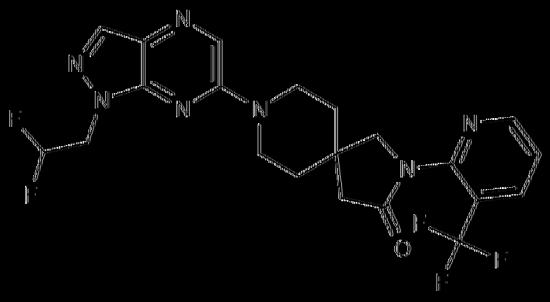
683



684



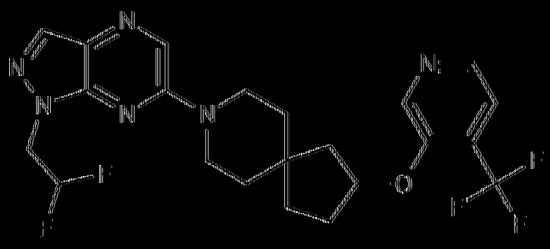
685



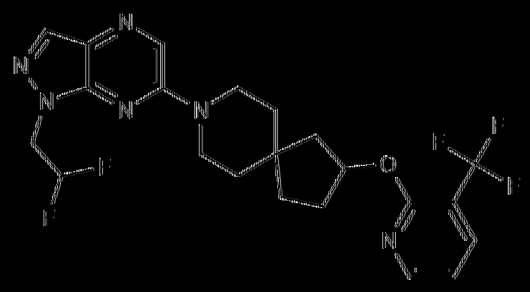
686



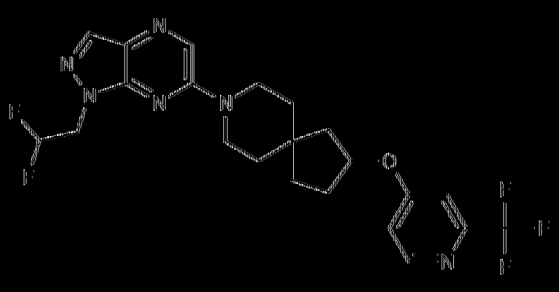
687



688



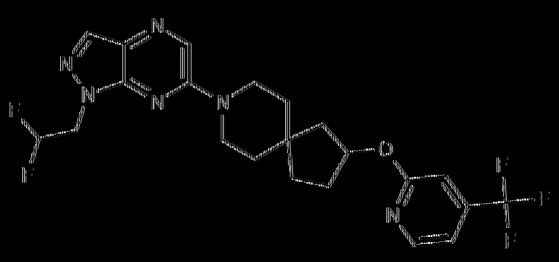
689



690



691



692



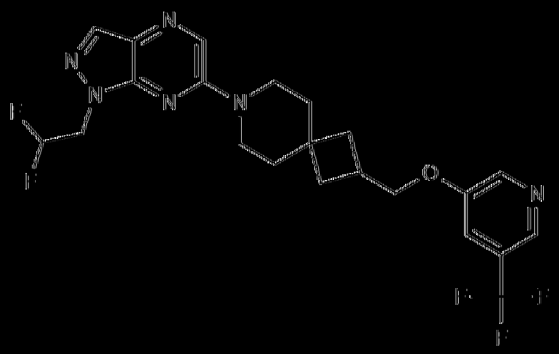
693



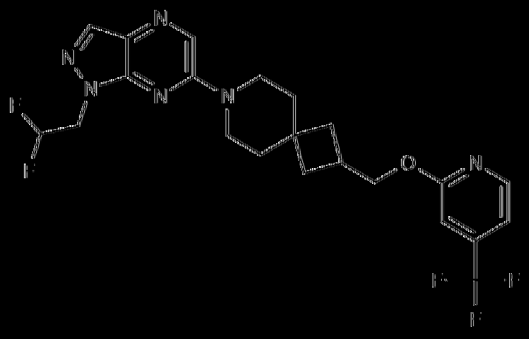
694



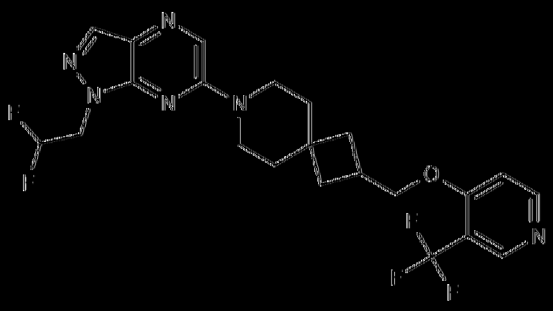
695



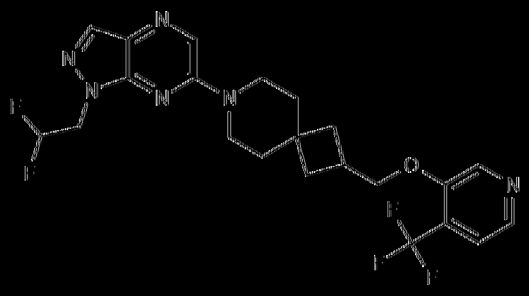
696



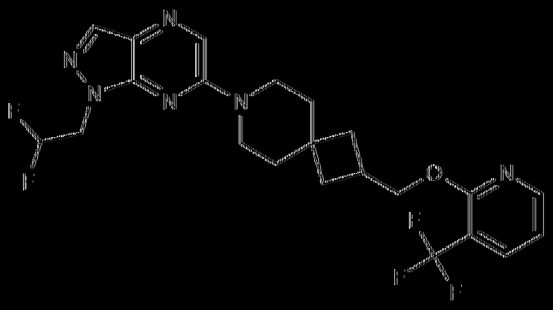
697



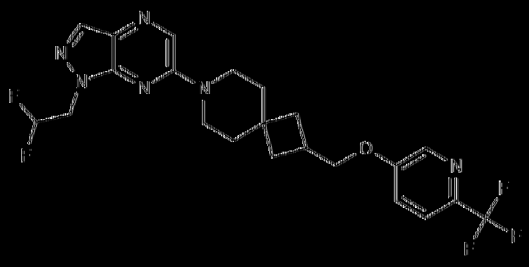
698



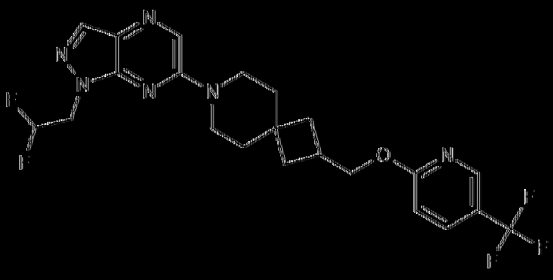
699



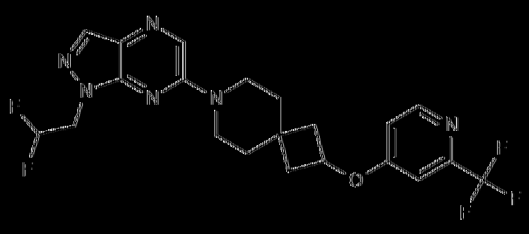
700



701



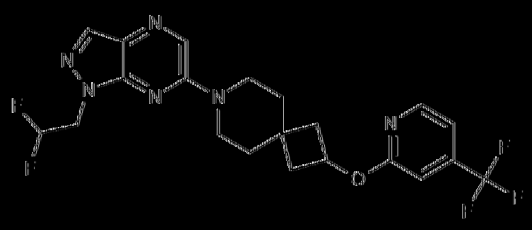
702



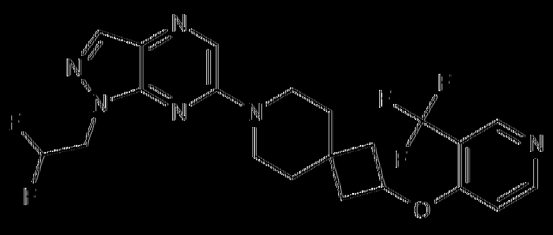
703



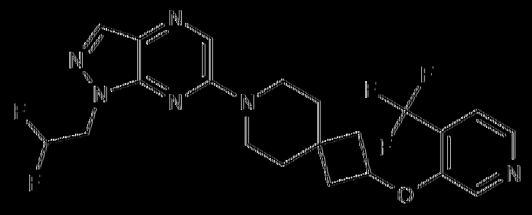
704



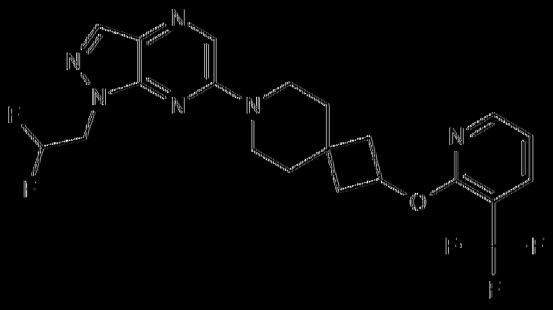
705



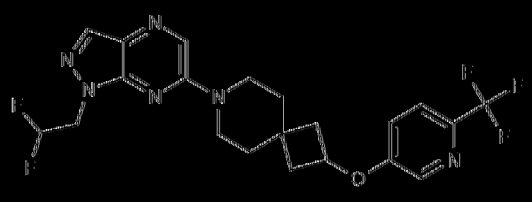
706



707



708



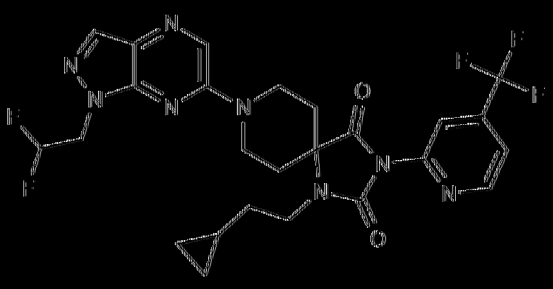
709



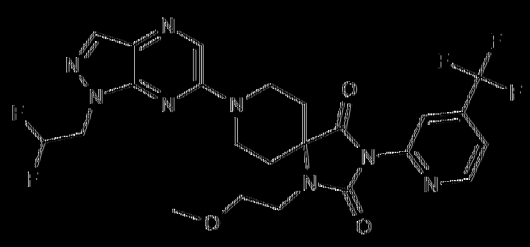
710



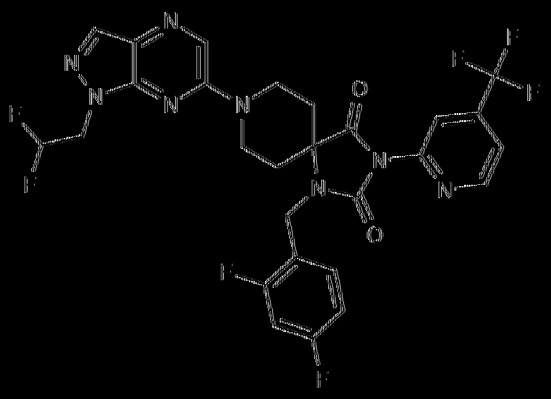
711



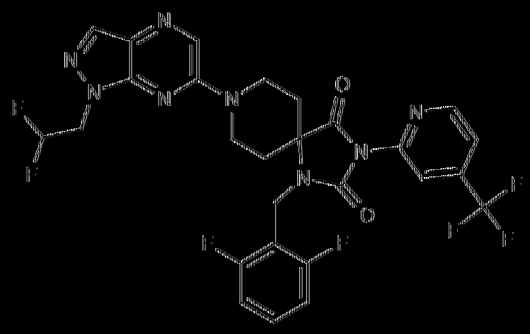
712



713



714



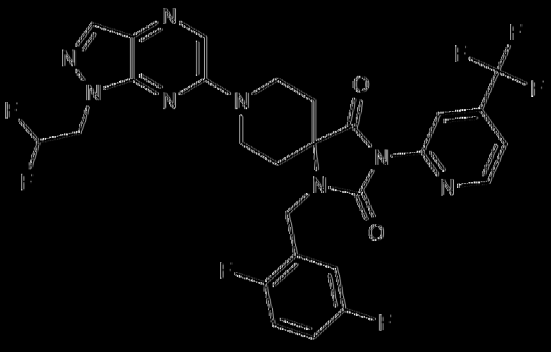
715



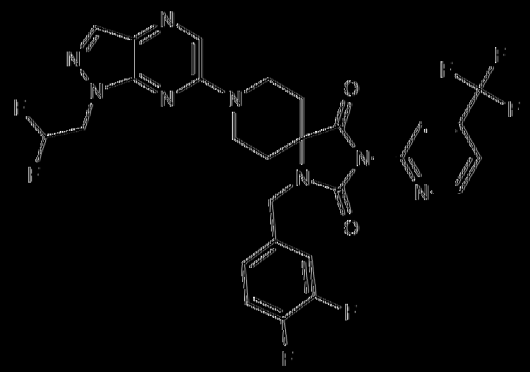
716



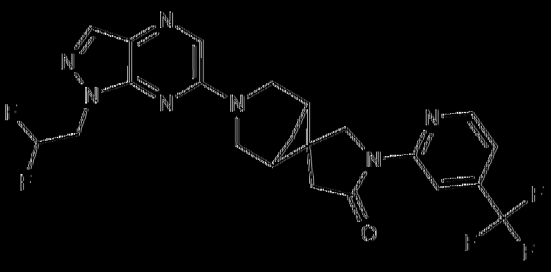
717



718



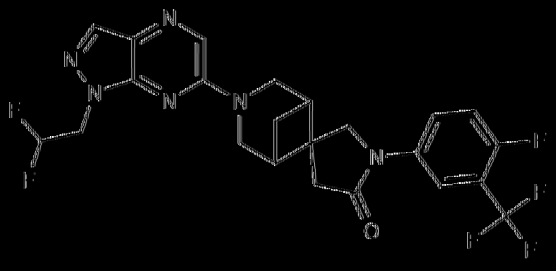
719



720



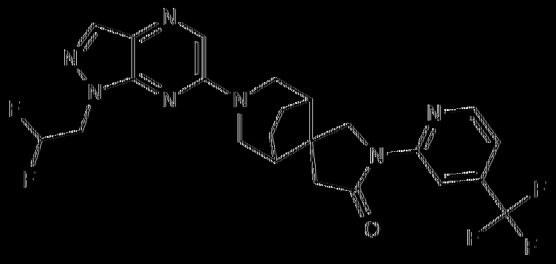
721



722



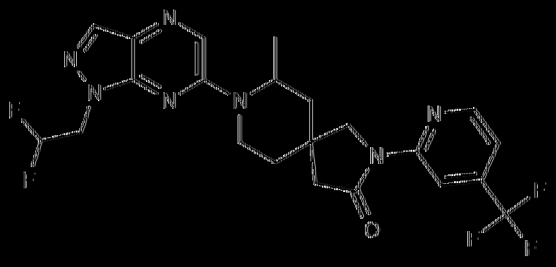
723



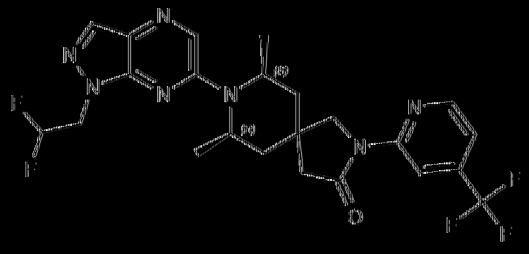
724



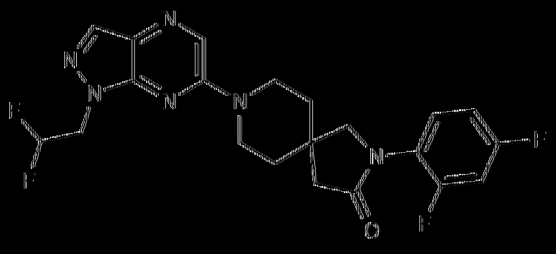
725



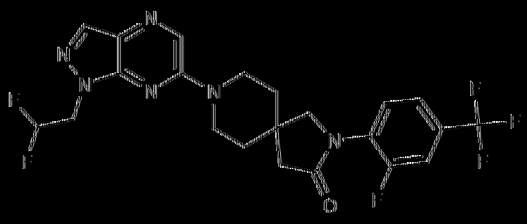
726



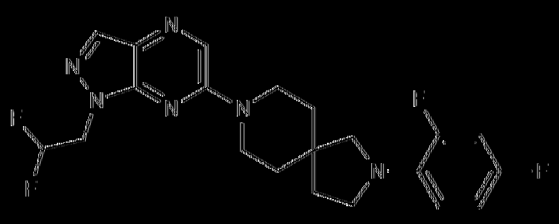
727



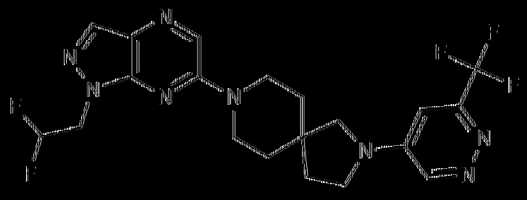
728



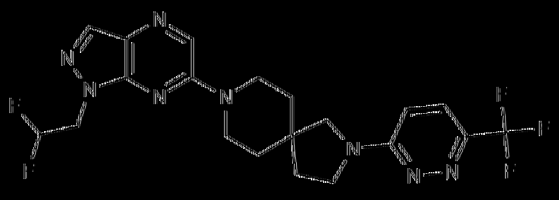
729



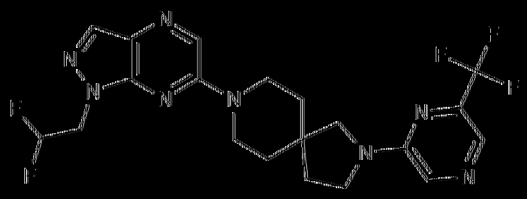
730



731



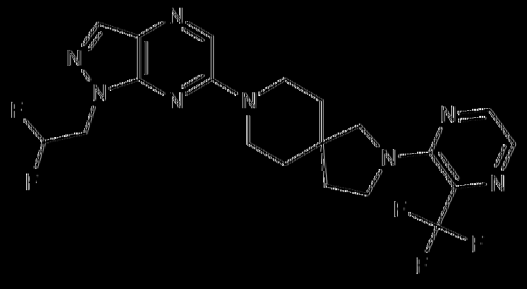
732



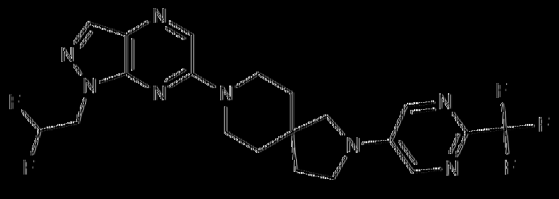
733



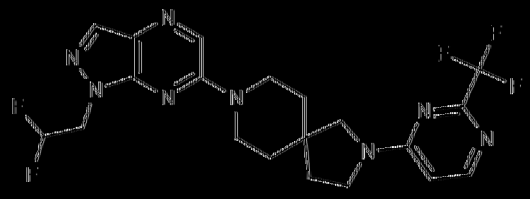
734



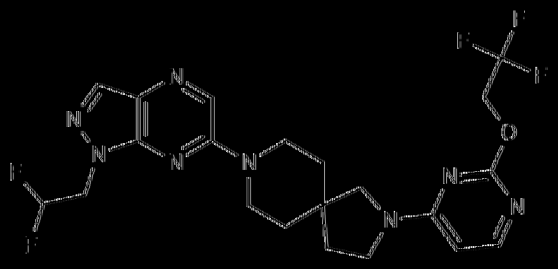
735



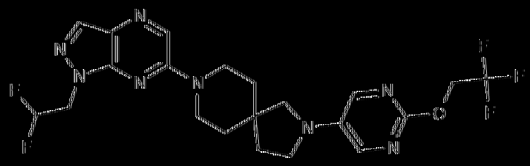
736



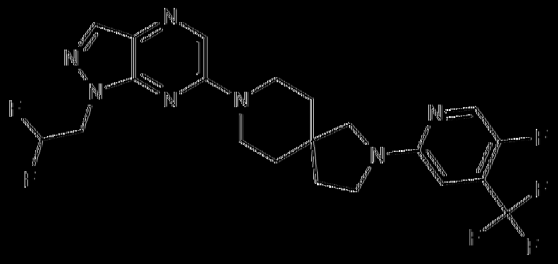
737



738



739



740



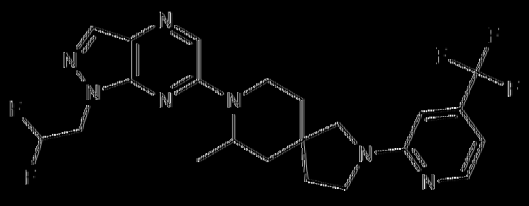
741



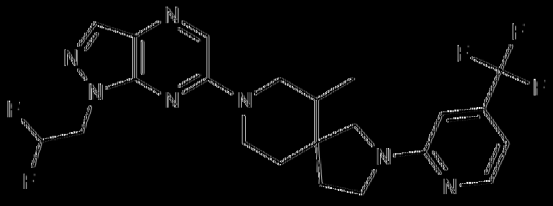
742



743



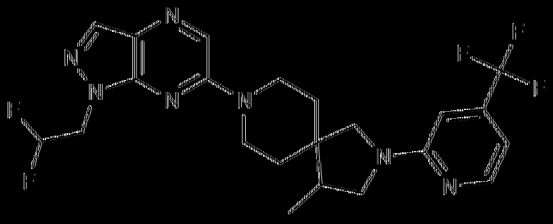
745



746



747



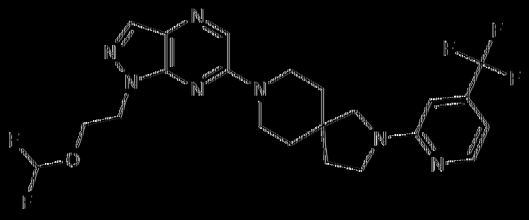
748



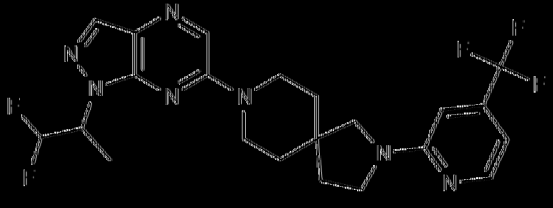
749



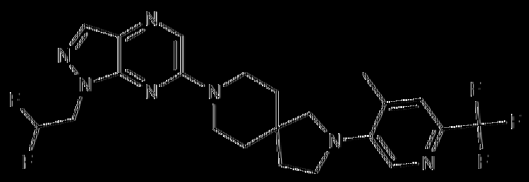
750



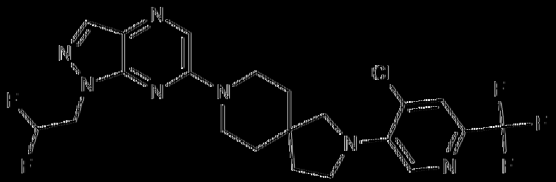
751



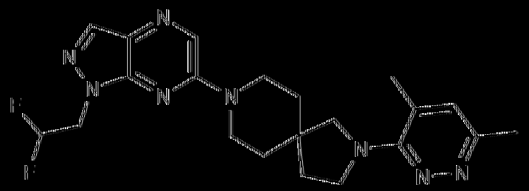
752



'753



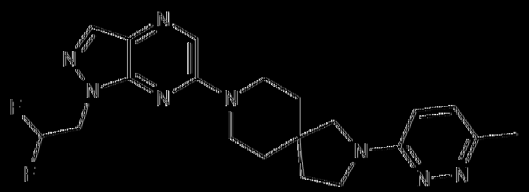
'754



'755



'756



'757



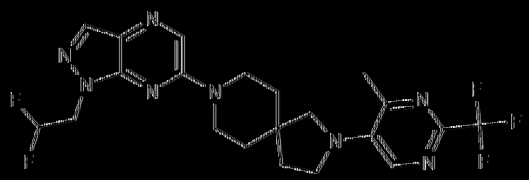
'758



'759



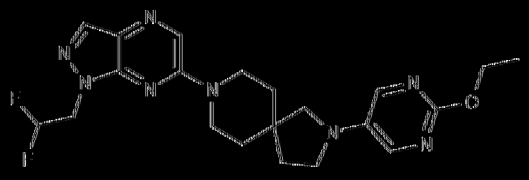
'760



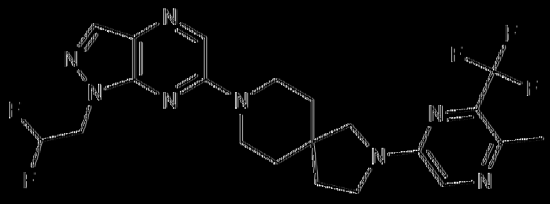
761



762



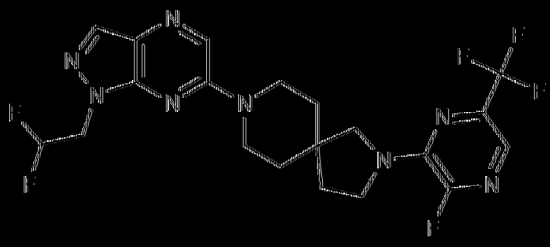
763



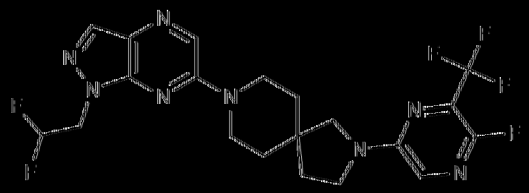
764



765



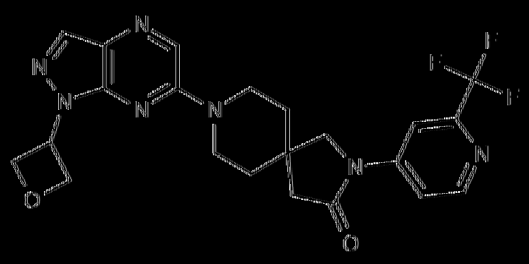
766



767



768



769



770



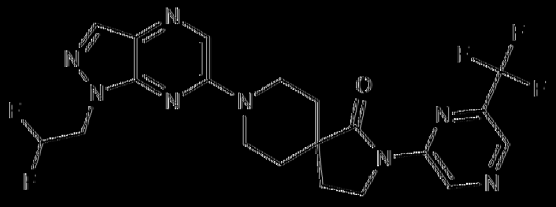
771



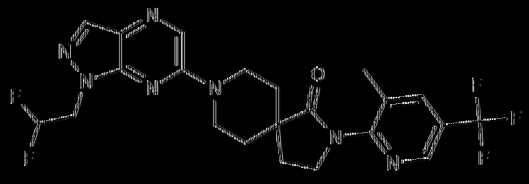
772



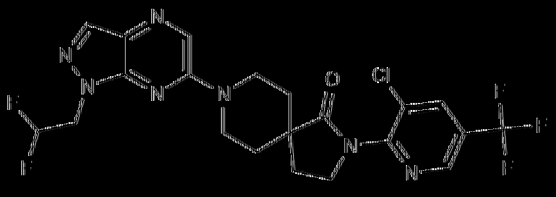
773



774



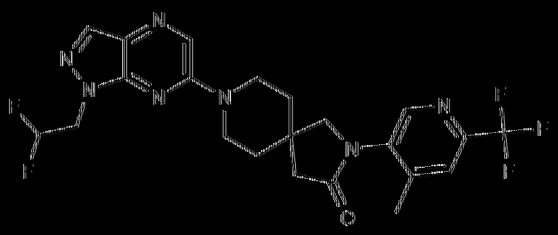
775



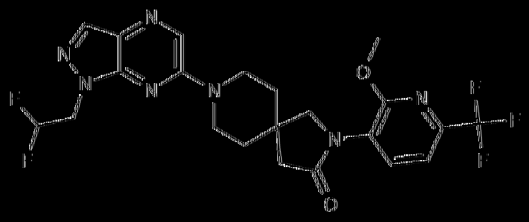
776



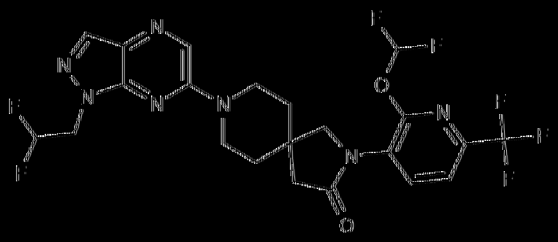
777



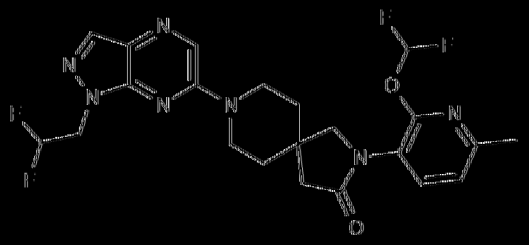
778



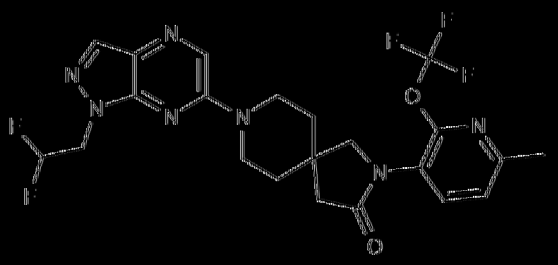
779



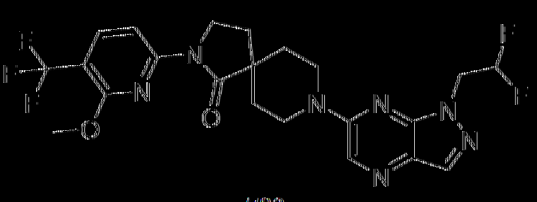
780



781



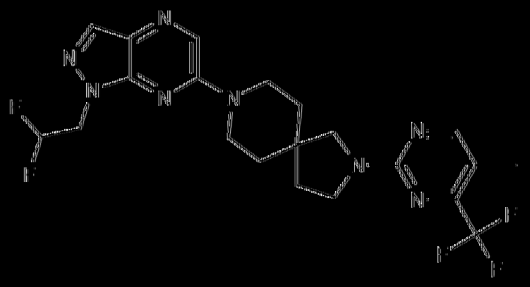
782



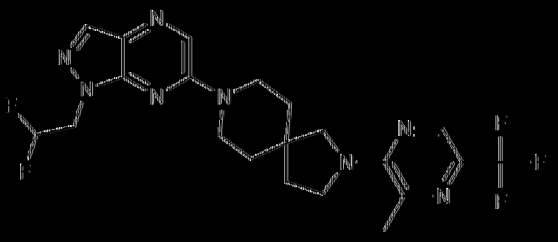
783



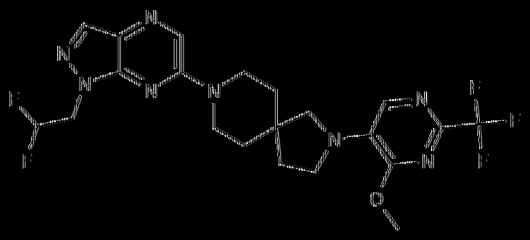
784



785



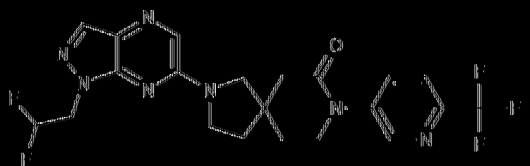
786



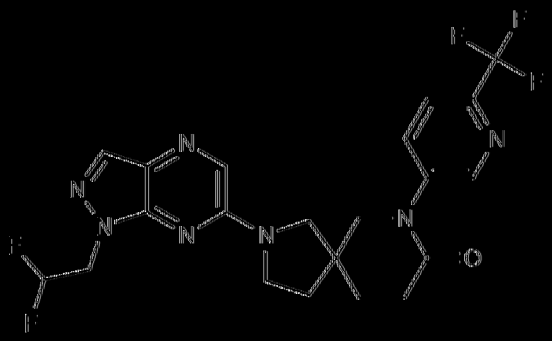
787



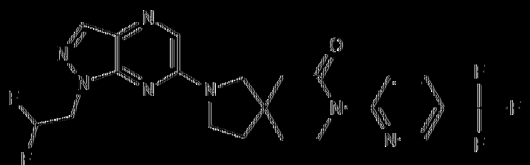
788



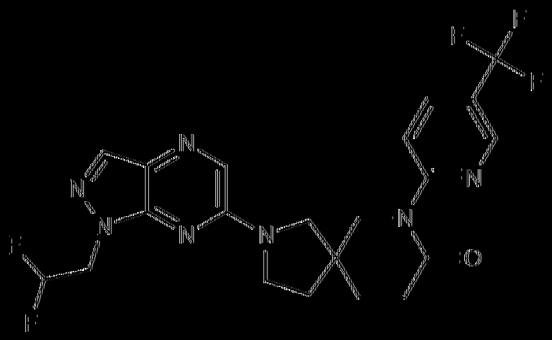
789



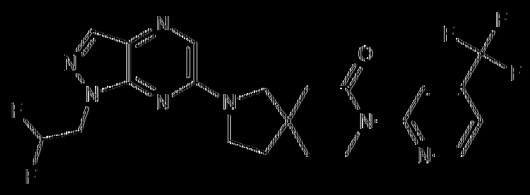
790



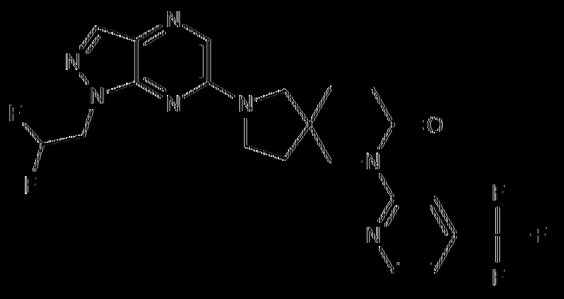
791



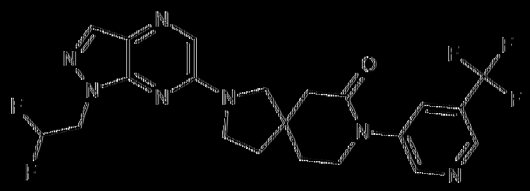
792



793



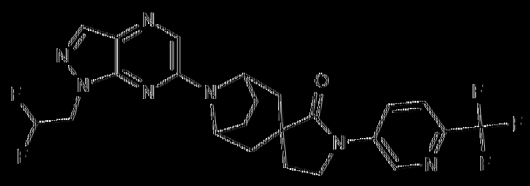
794



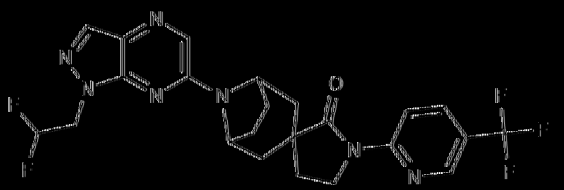
795



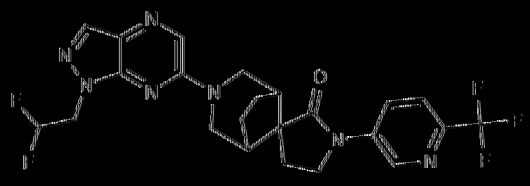
796



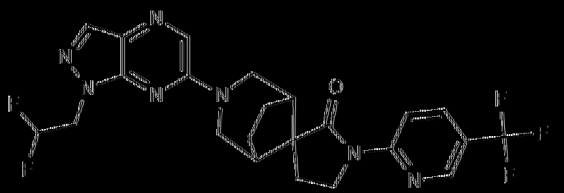
797



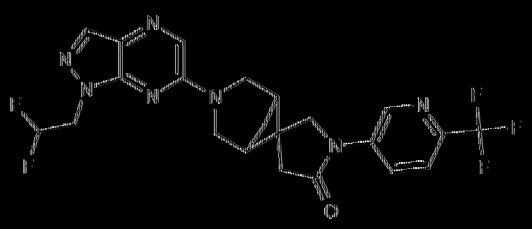
798



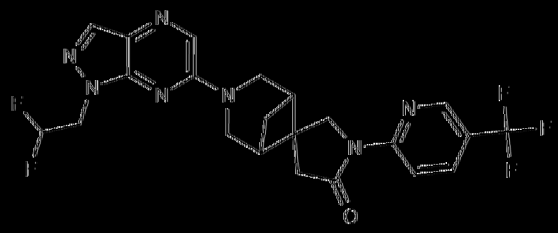
799



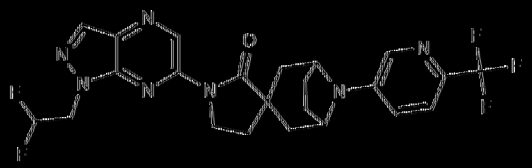
800



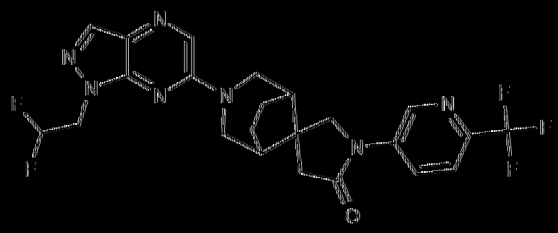
801



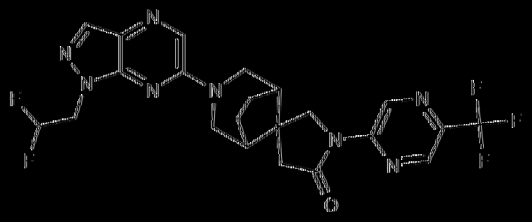
802



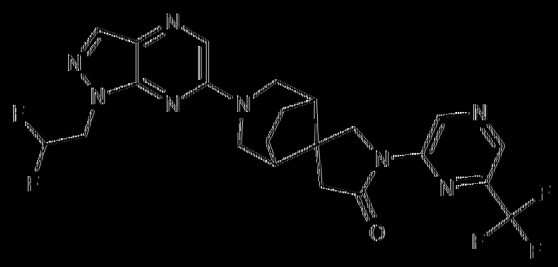
803



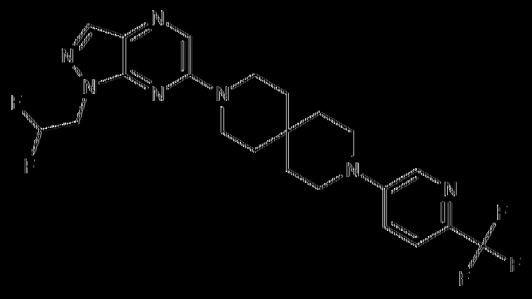
804



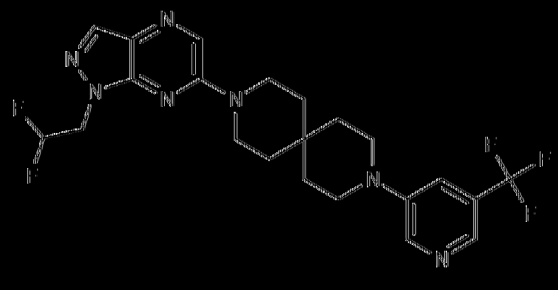
805



806



807



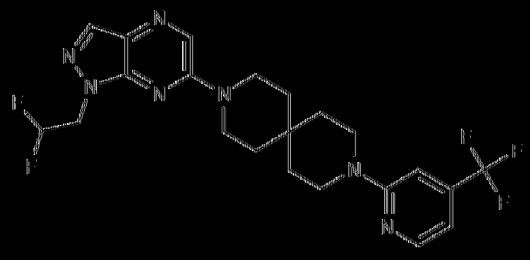
808



809



810



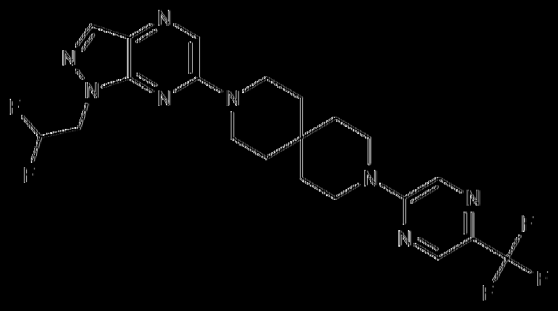
811



812



813



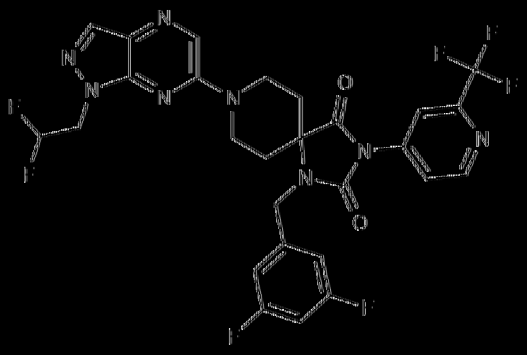
814



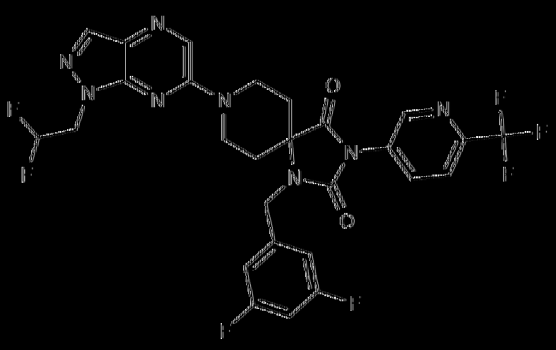
815



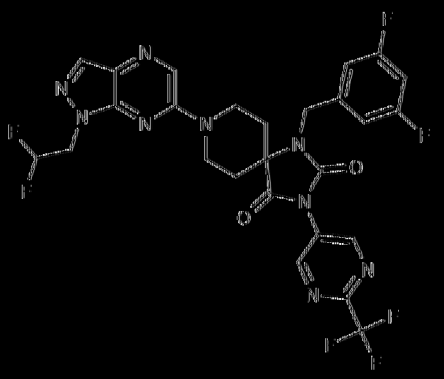
816



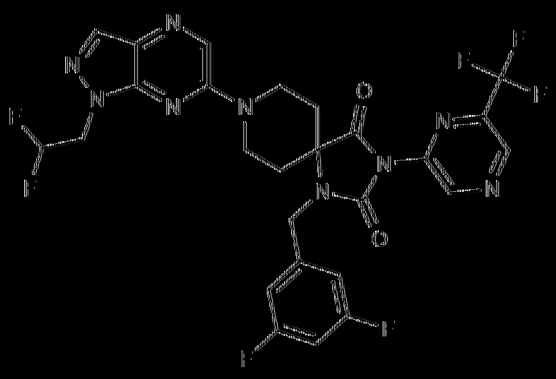
817



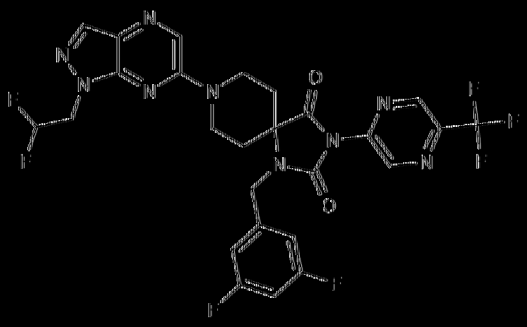
818



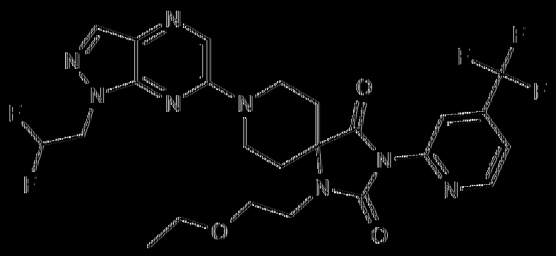
819



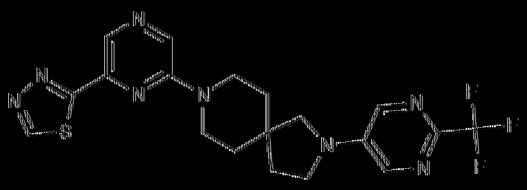
820



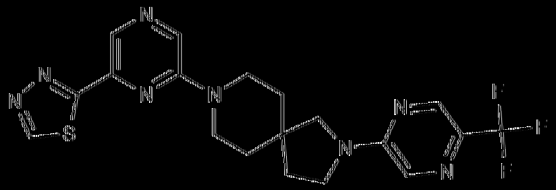
821



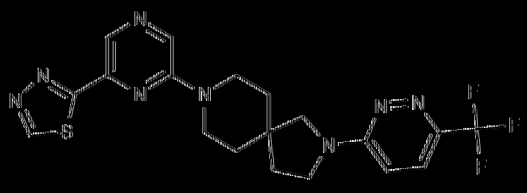
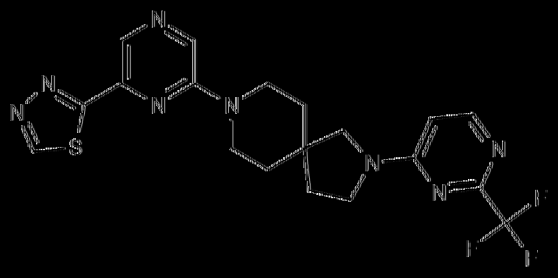
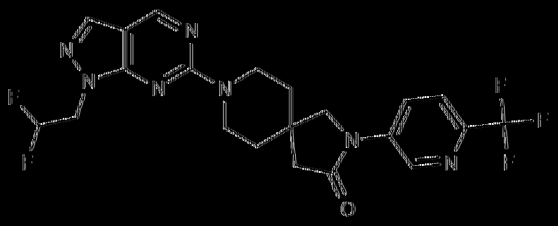
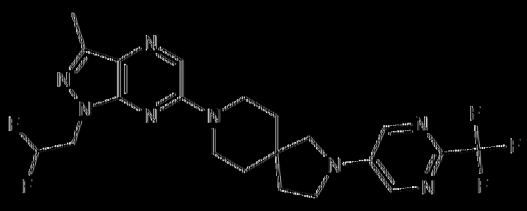
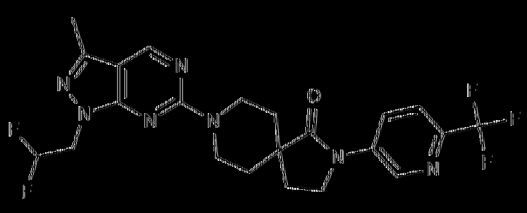
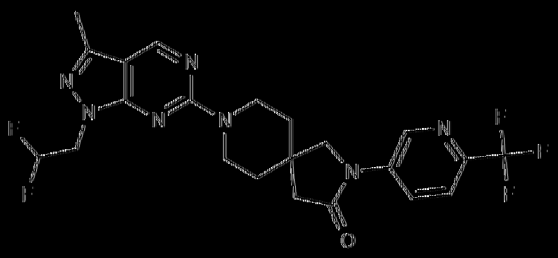
822



823



824

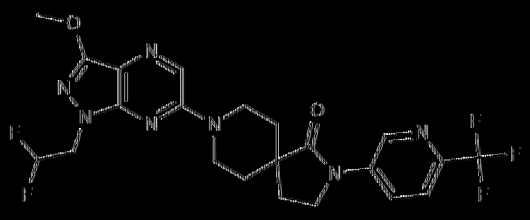
	
825	826
	
827	828
	
829	830
	
831	832



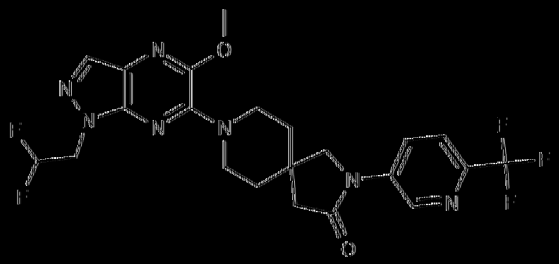
833



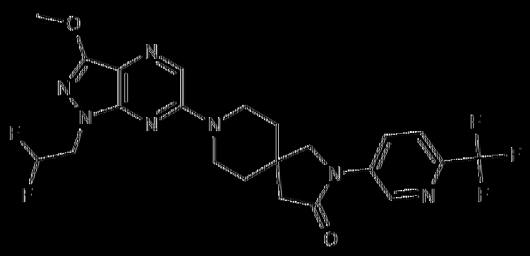
834



835



836



837



838



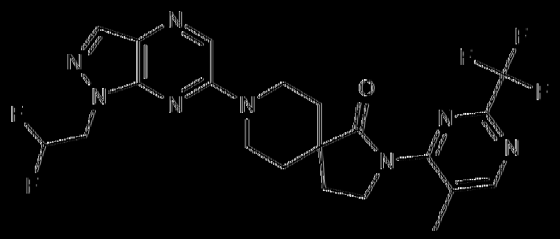
839



840



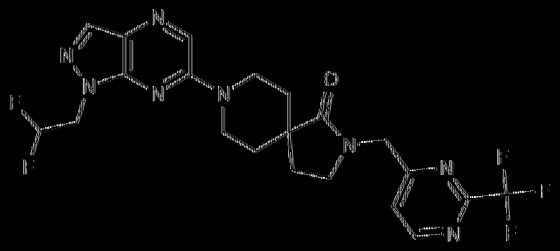
841



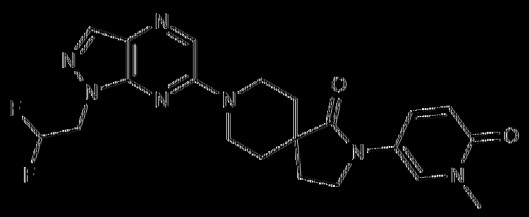
842



843



844



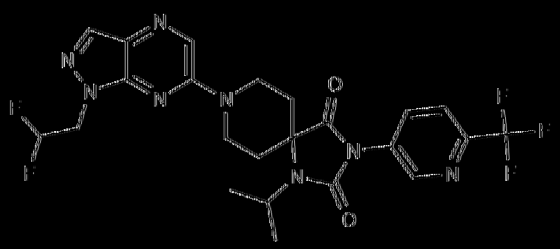
845



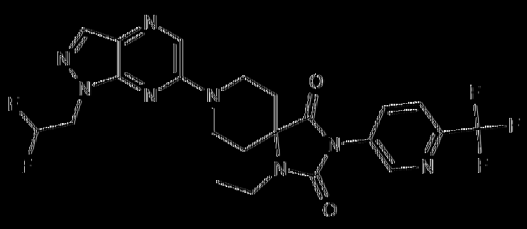
846



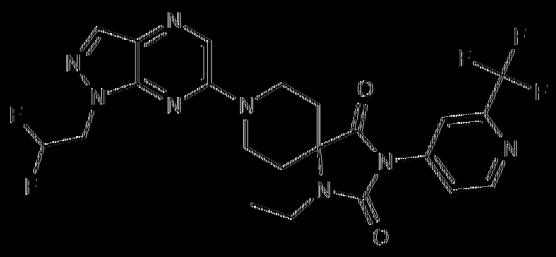
847



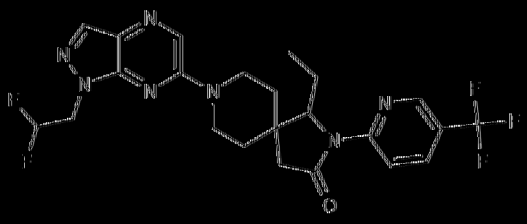
848



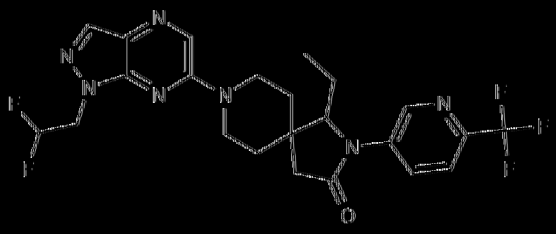
849



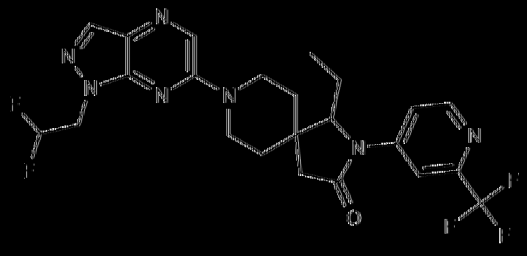
850



851



852



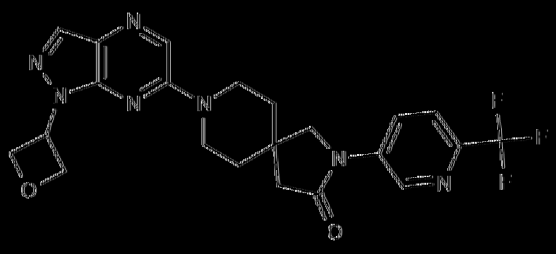
853



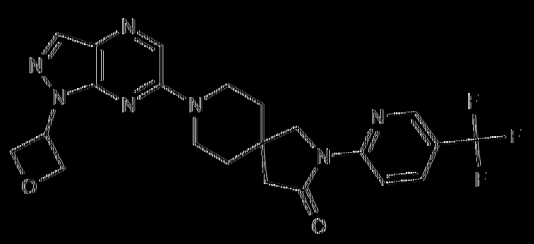
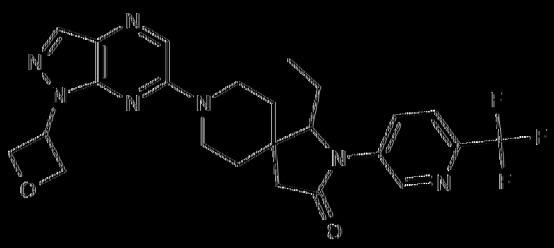
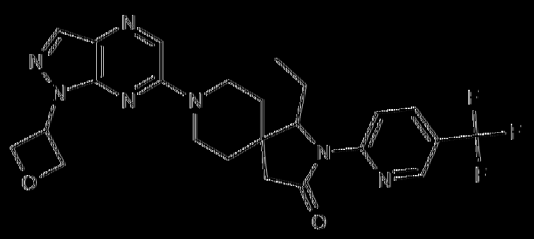
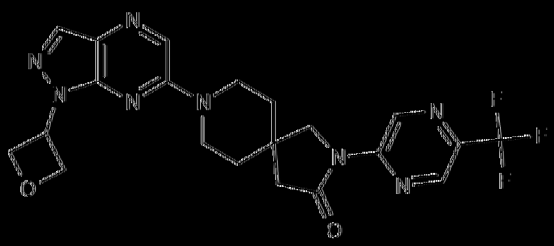
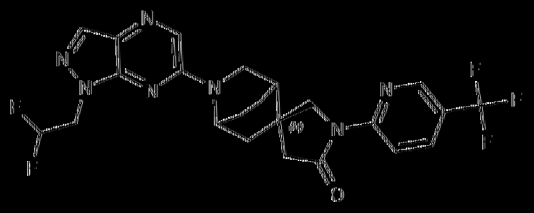
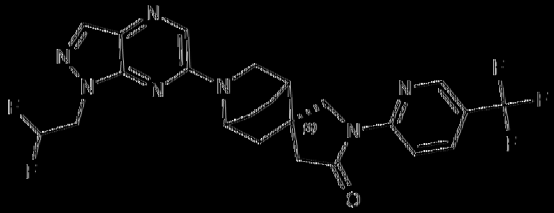
854

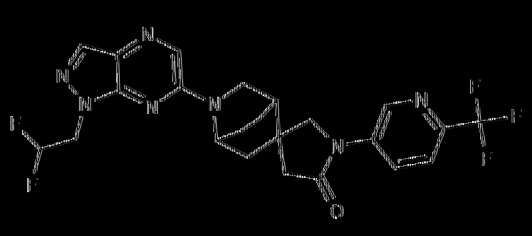


855

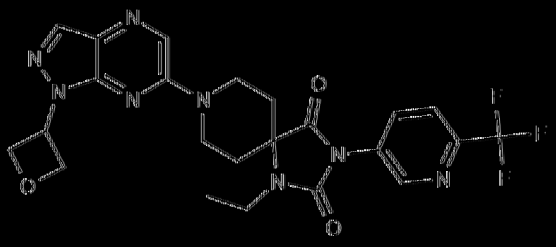


856

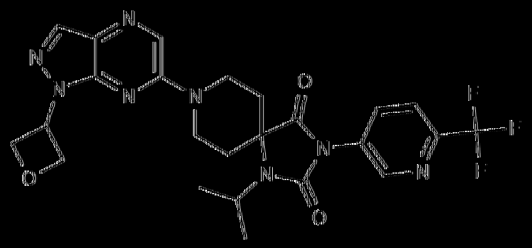
	
857	858
	
859	860
	
861	862
	
863	864



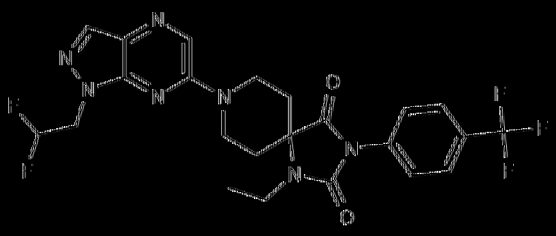
865



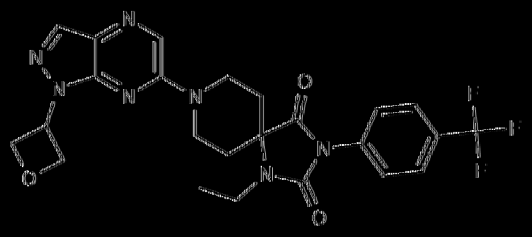
866



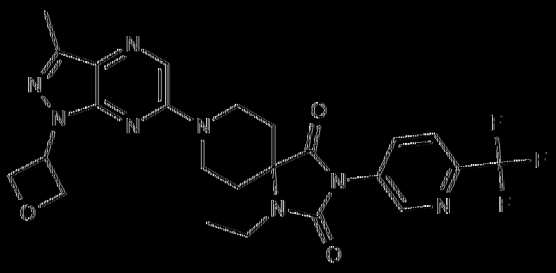
867



868



869



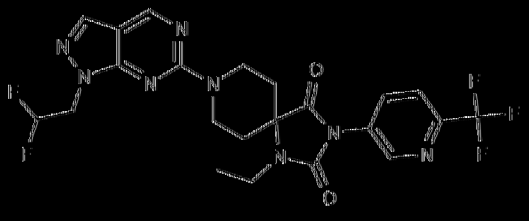
870



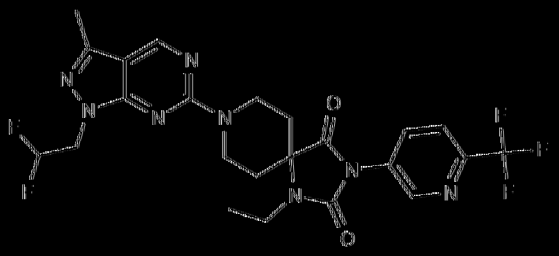
871



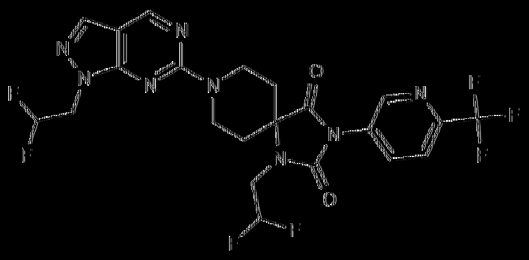
872



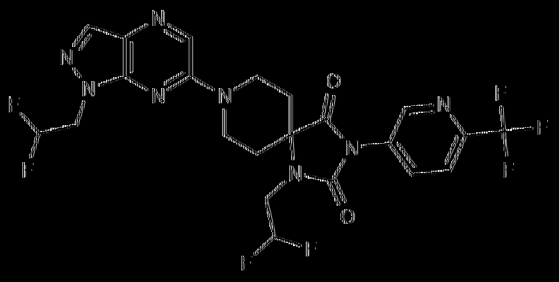
873



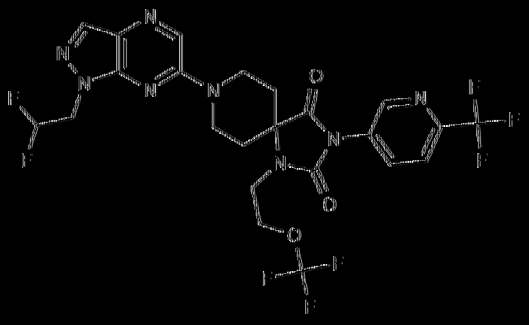
874



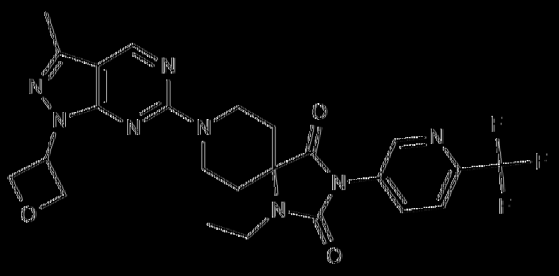
875



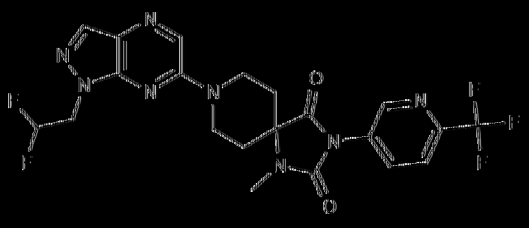
876



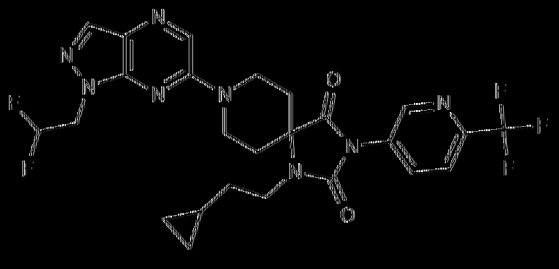
877



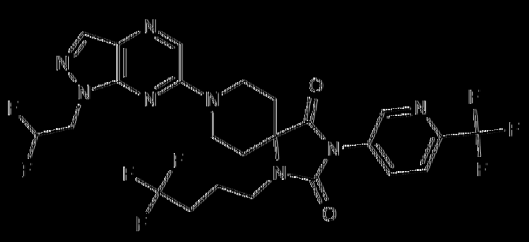
878



879



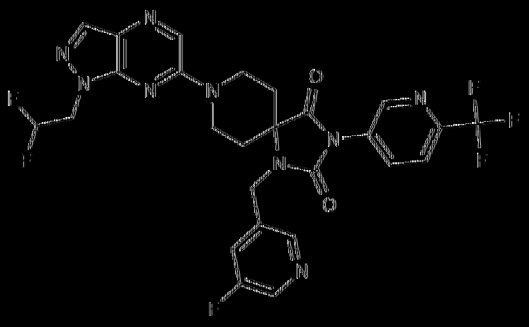
880



881



882



883



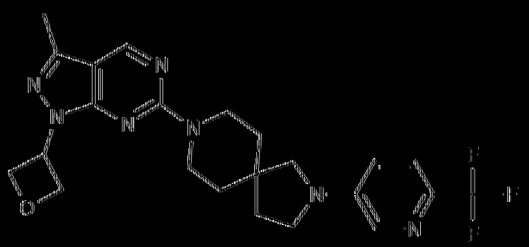
884



885



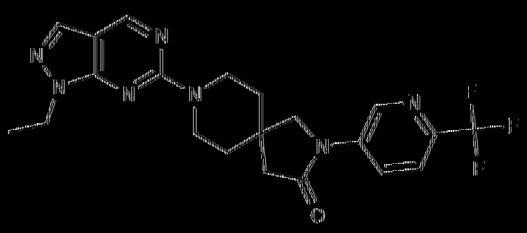
886



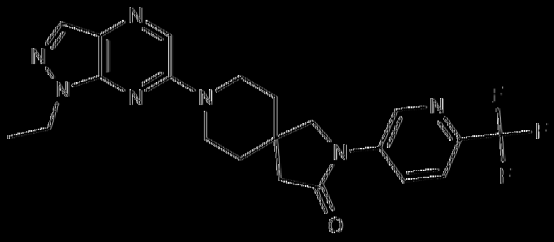
887



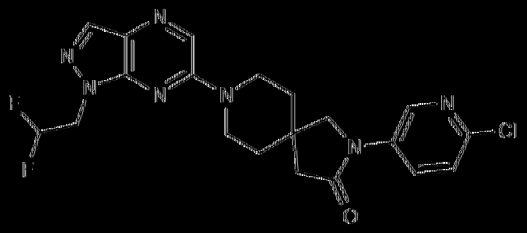
888



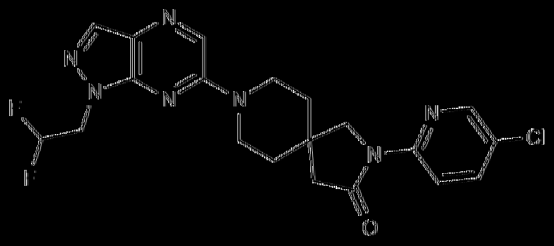
889



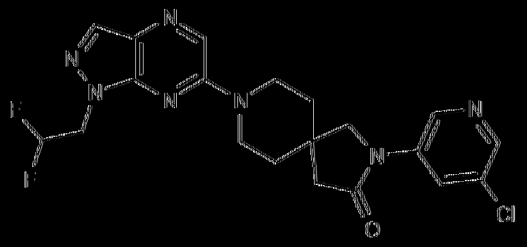
890



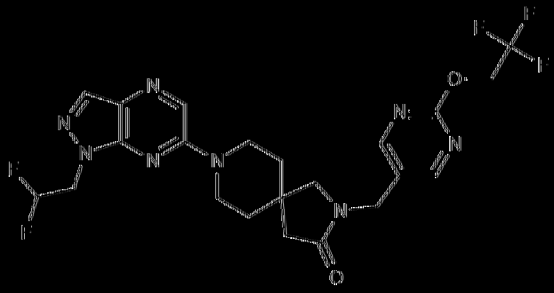
891



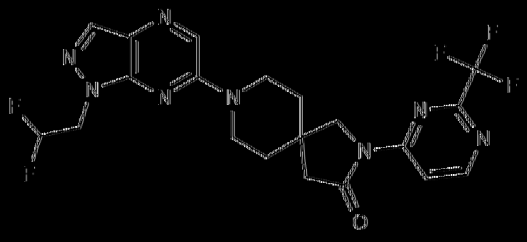
892



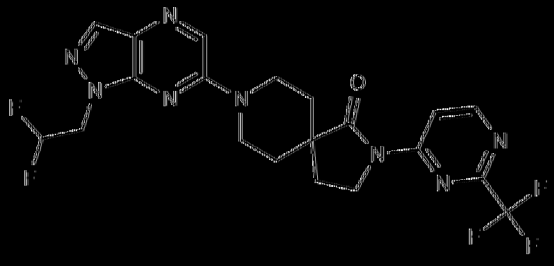
893



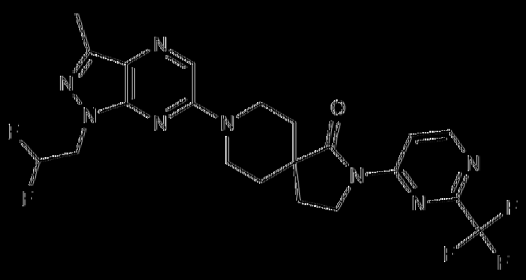
894



895



896



897



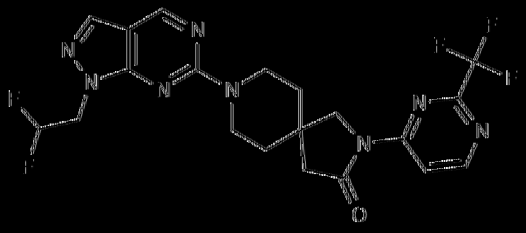
898



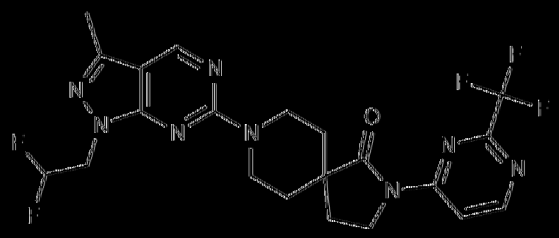
899



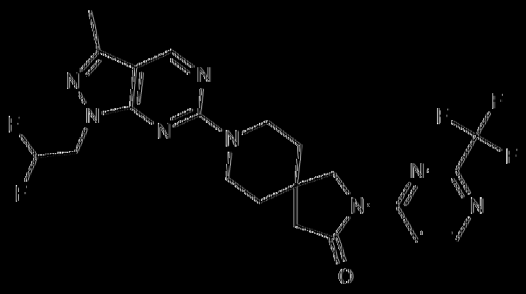
900



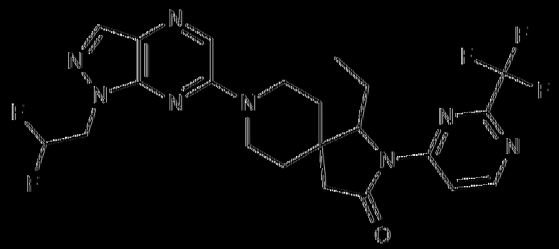
901



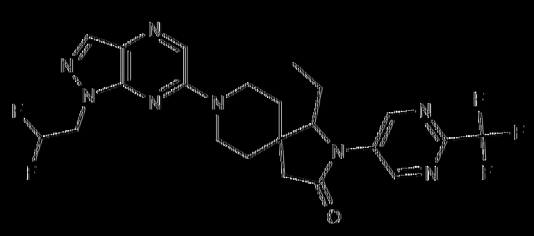
902



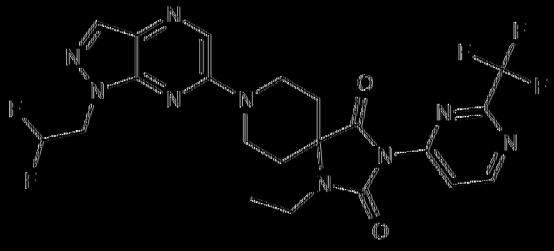
903



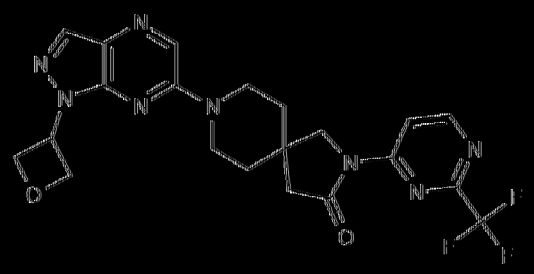
904



905



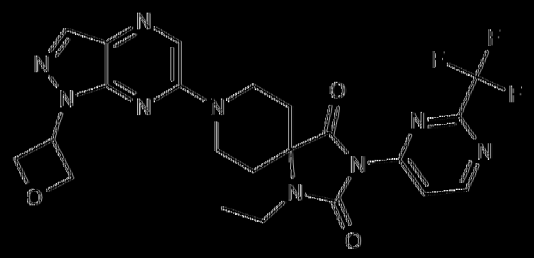
906



907



908



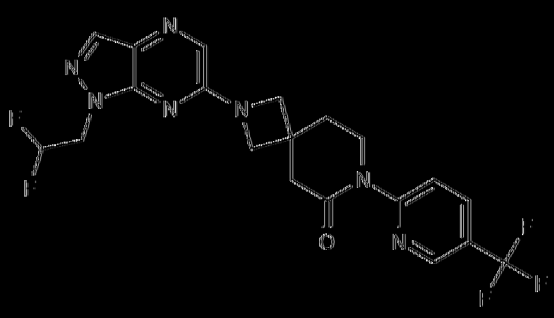
909



910



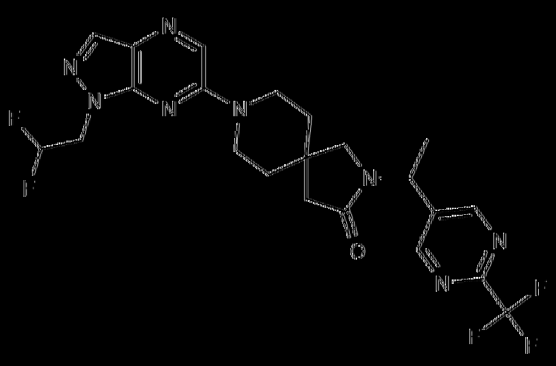
911



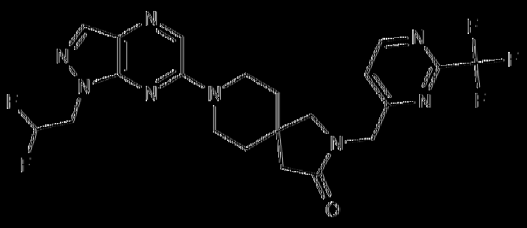
912



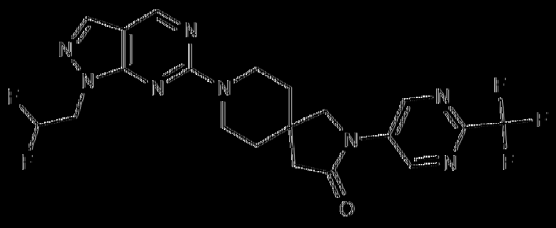
913



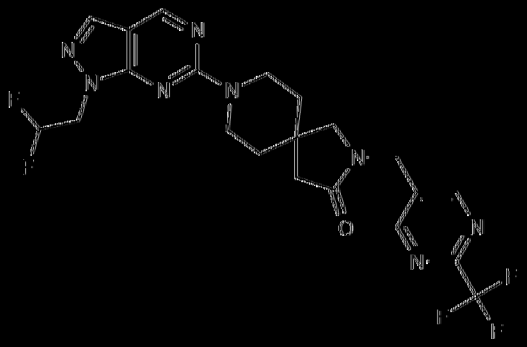
914



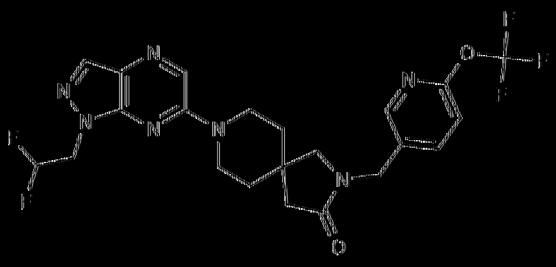
915



916



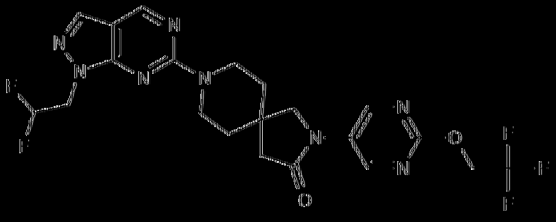
917



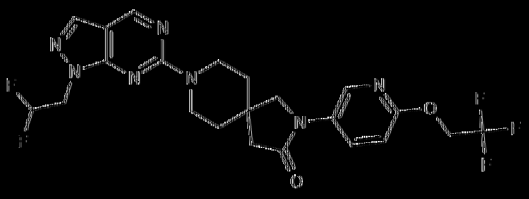
918



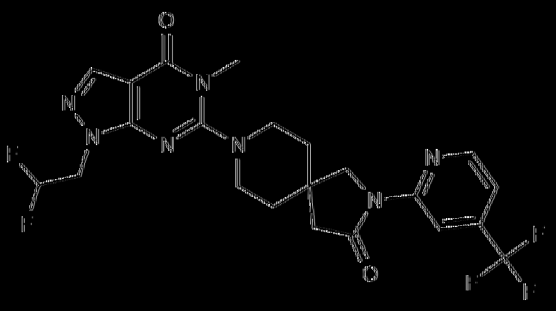
919



920



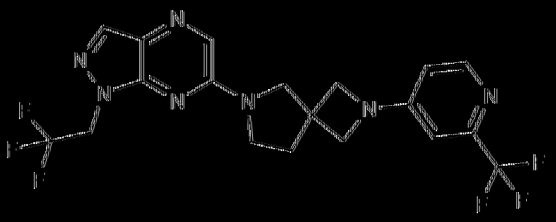
921



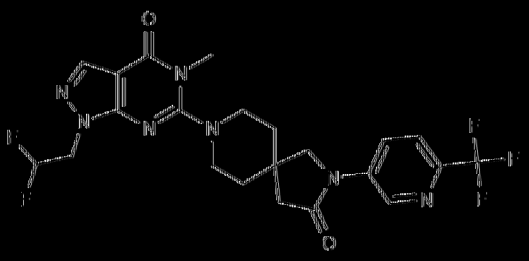
922



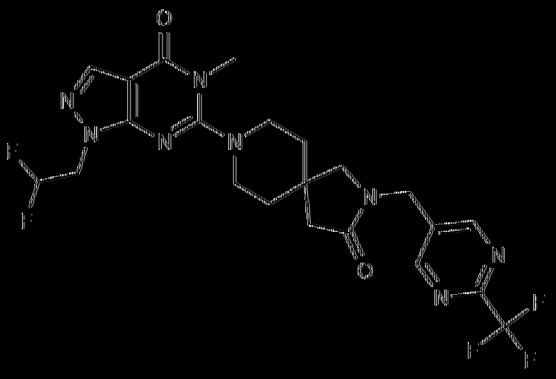
923



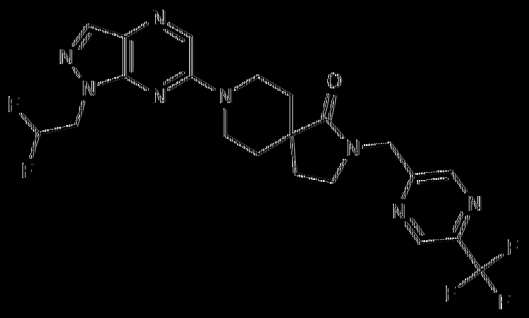
924



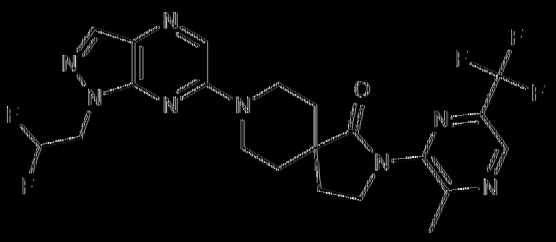
925



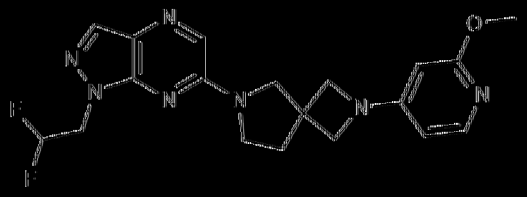
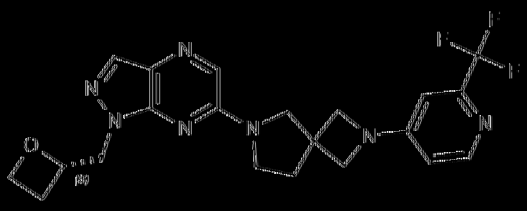
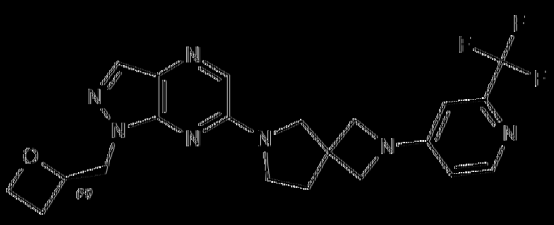
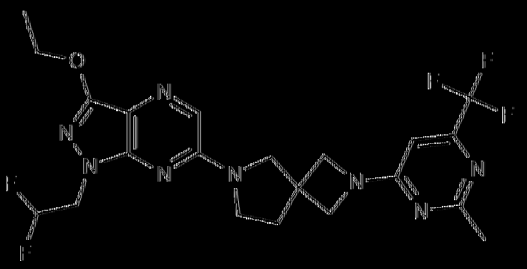
926

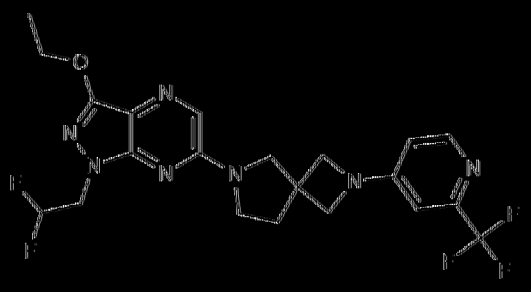


927



928

	
929	930
	
931	932
	
933	934
	
935	936



937



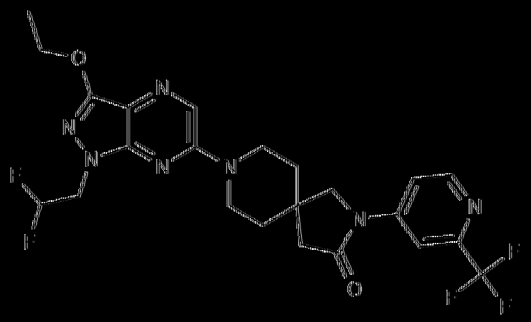
938



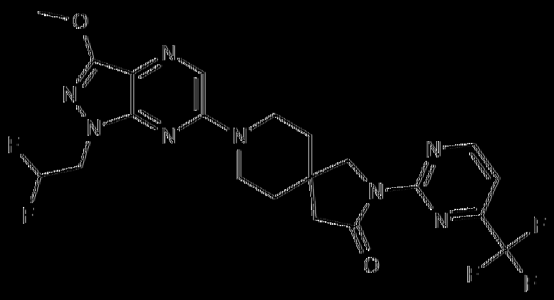
939



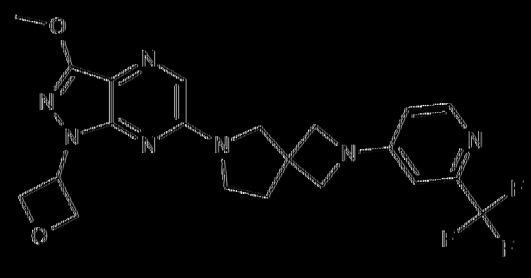
940



941



942



943



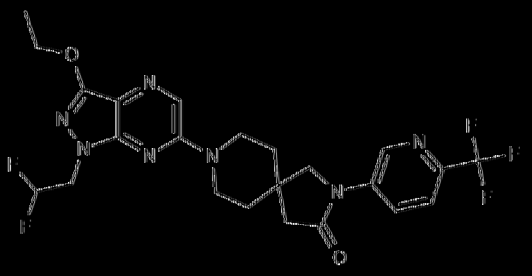
944



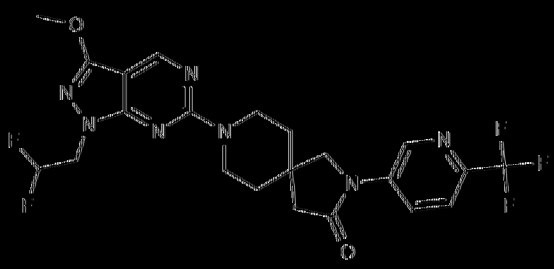
945



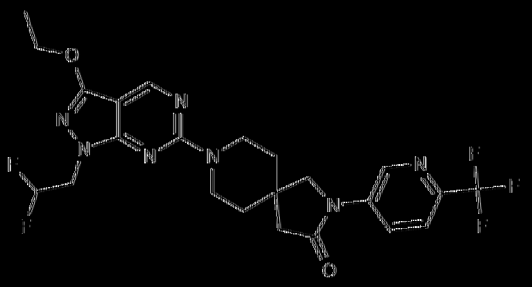
946



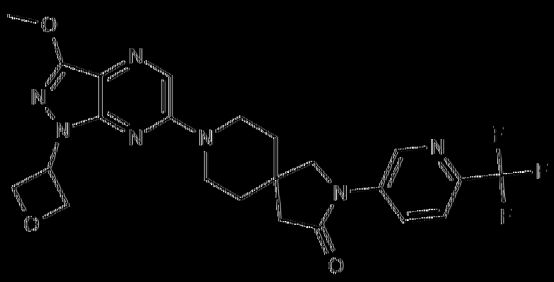
947



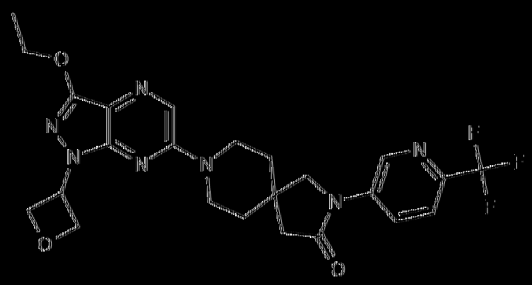
948



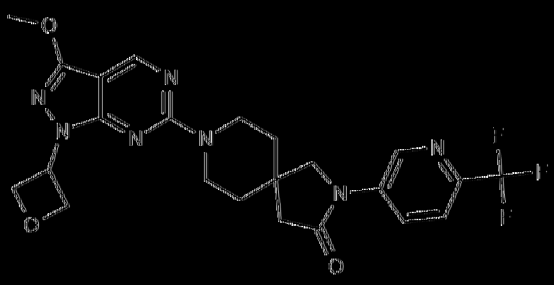
949



950



951



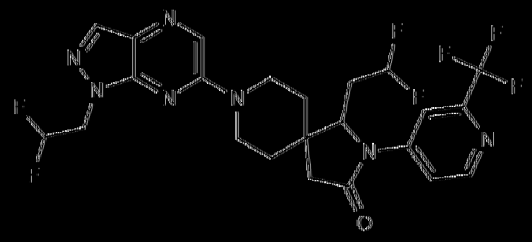
952



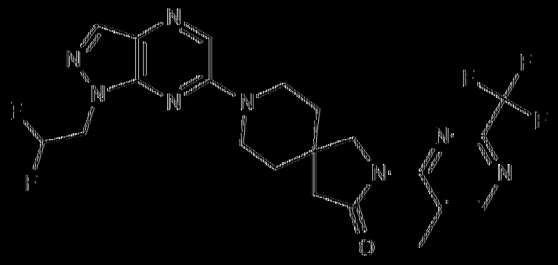
953



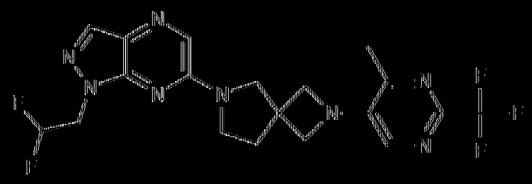
954



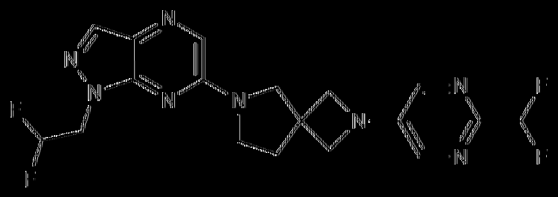
955



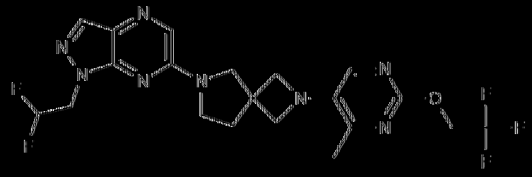
956



957



958



959



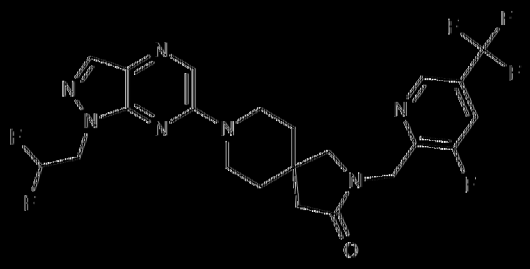
960



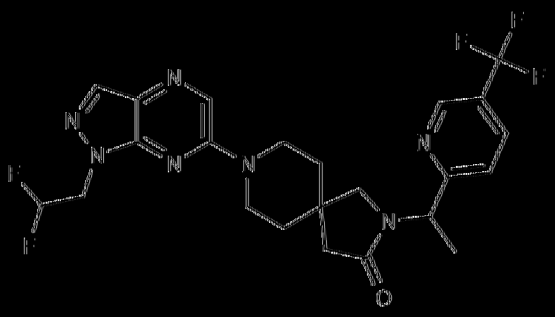
961



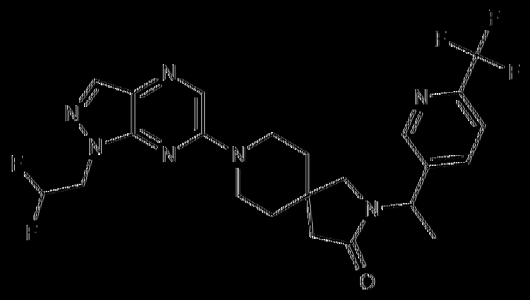
962



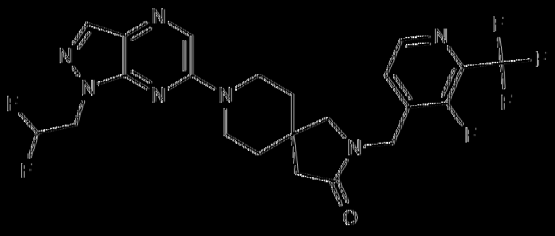
963



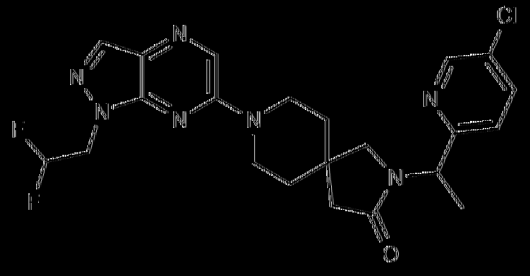
964



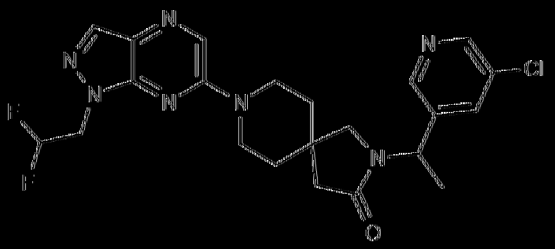
965



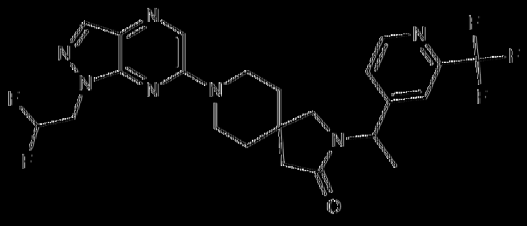
966



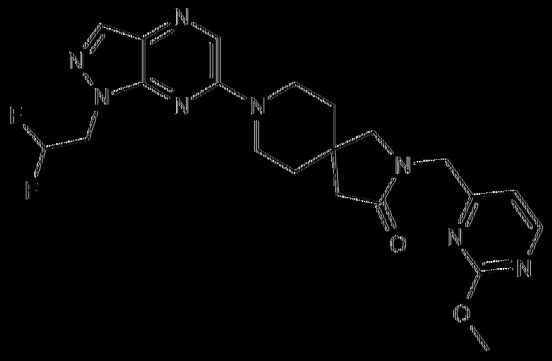
967



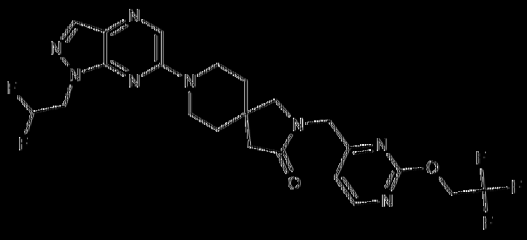
968



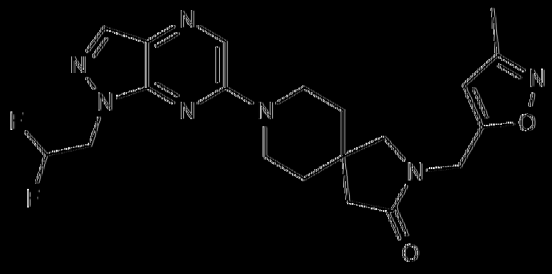
969



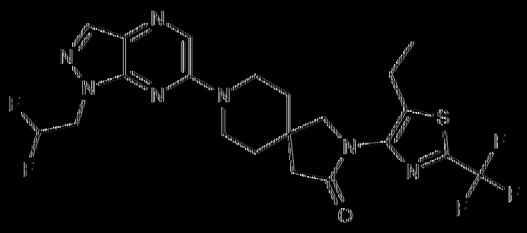
970



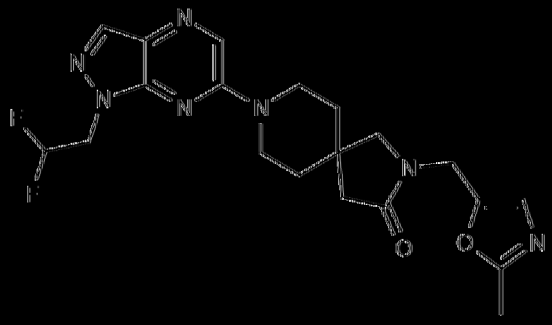
971



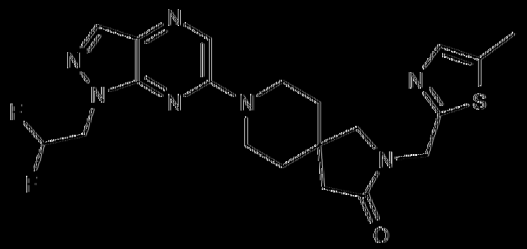
972



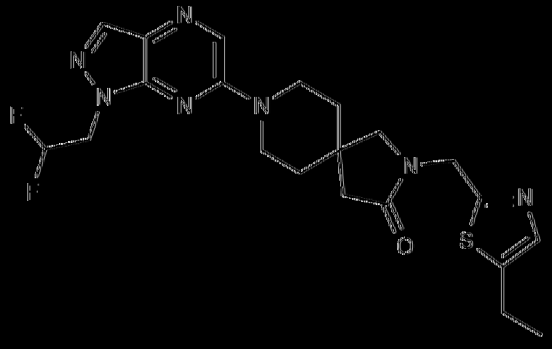
973



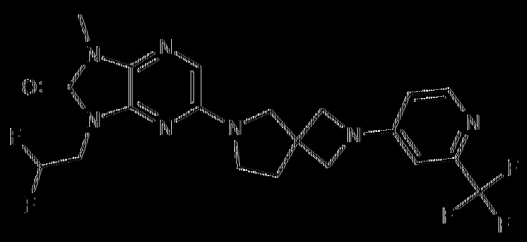
974



975



976



977



978



979



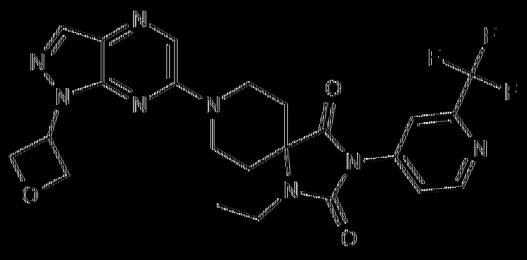
980



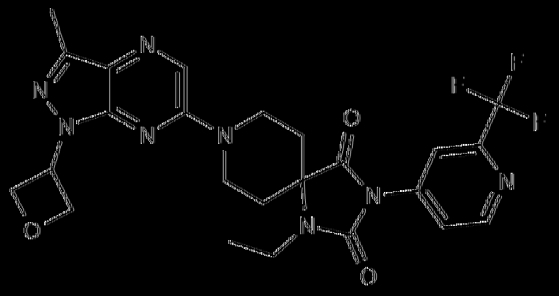
981



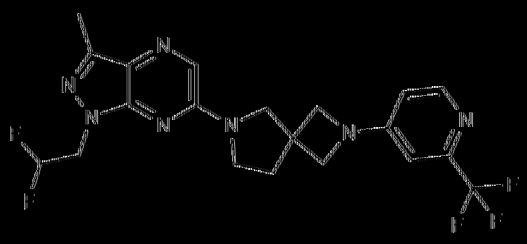
982



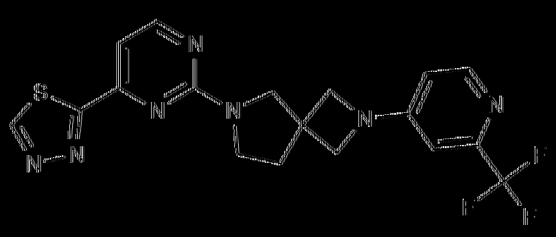
983



984



985



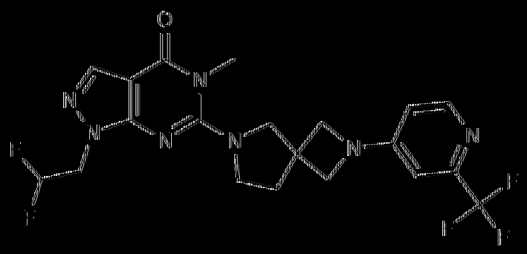
986



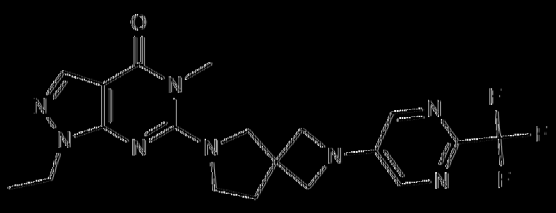
987



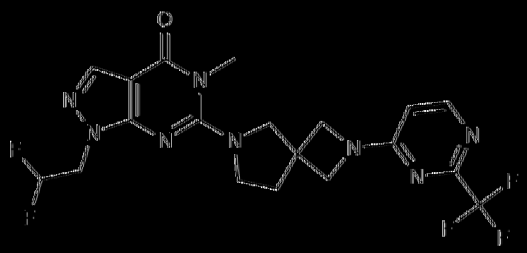
988



989



990



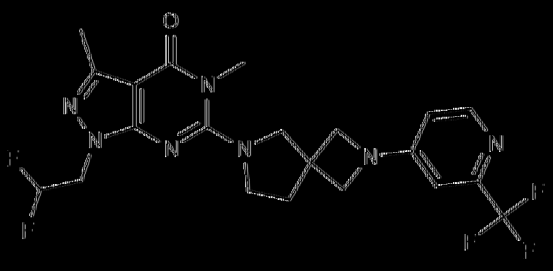
991



992



993



994



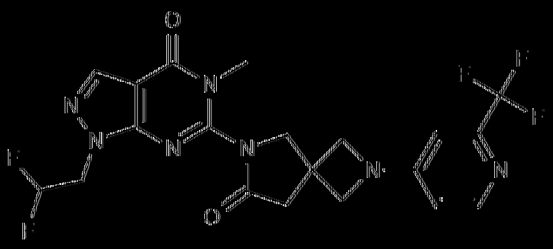
995



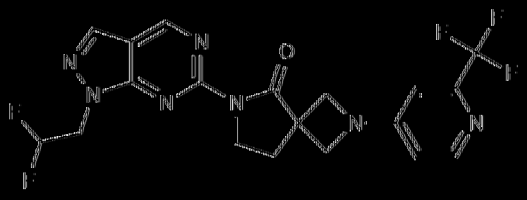
996



997



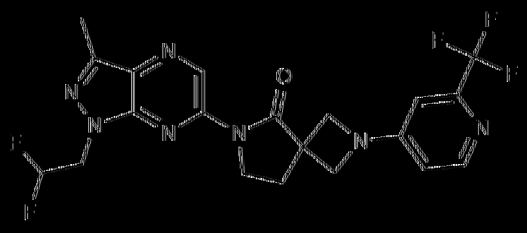
998



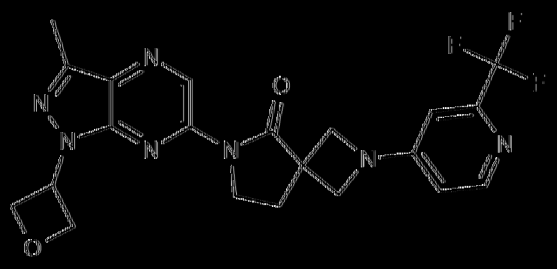
999



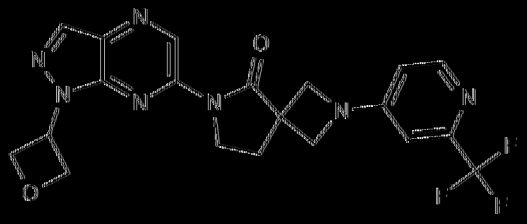
1000



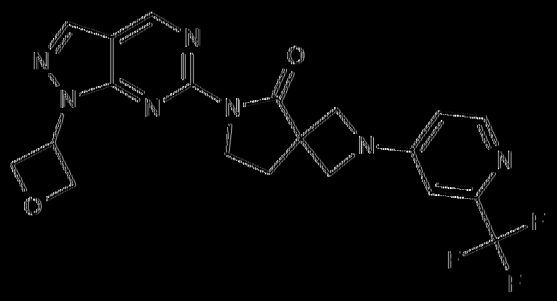
1001



1002



1003



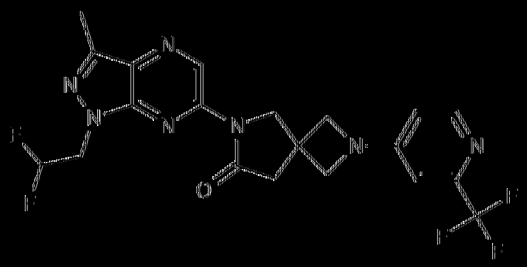
1004



1005



1006



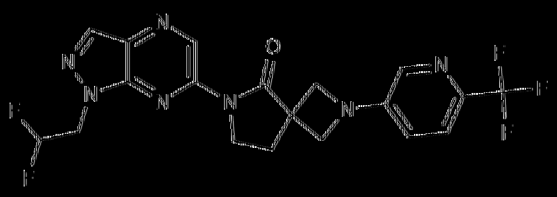
1007



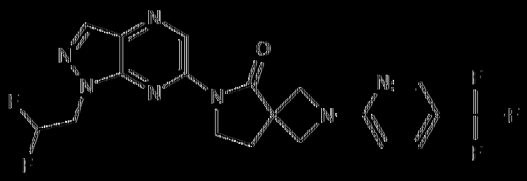
1008



1009



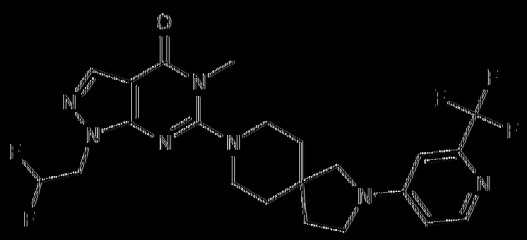
1010



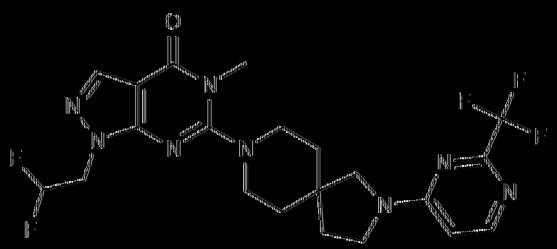
1011



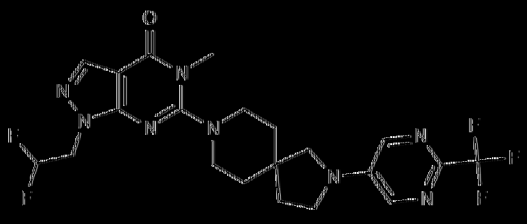
1012



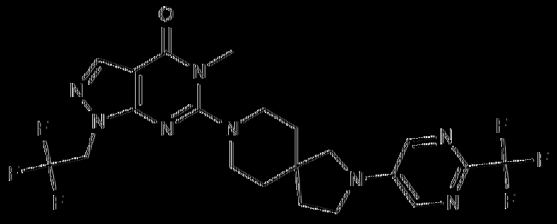
1013



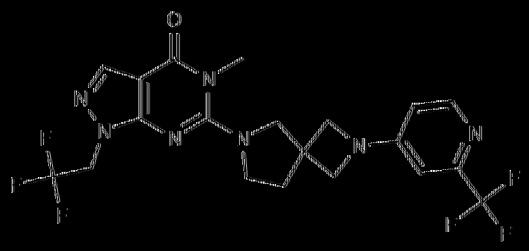
1014



1015



1016



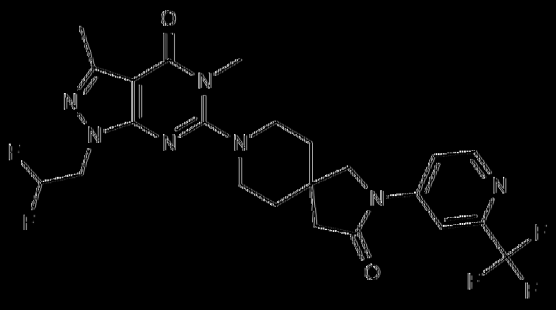
1017



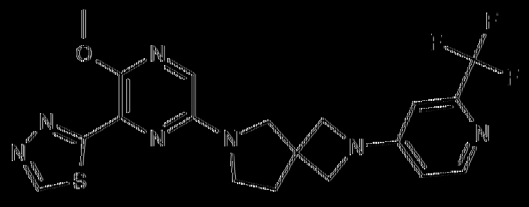
1018



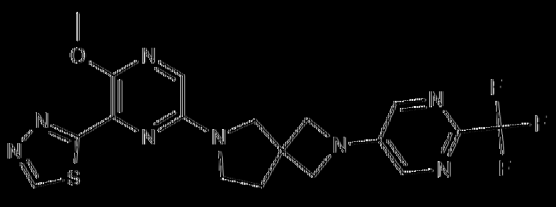
1019



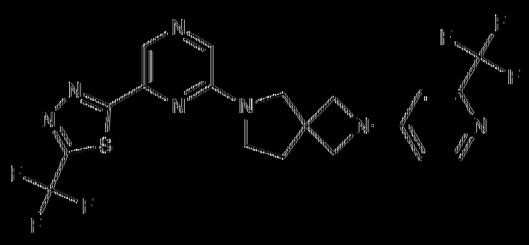
1020



1021



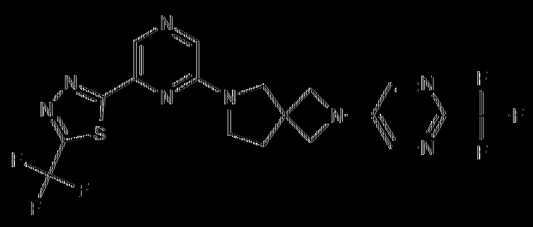
1022



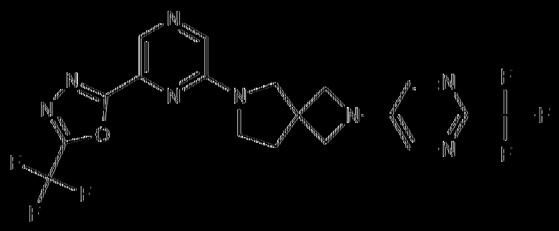
1023



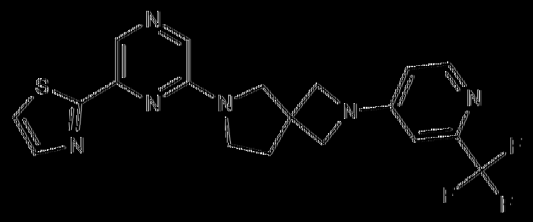
1024



1025



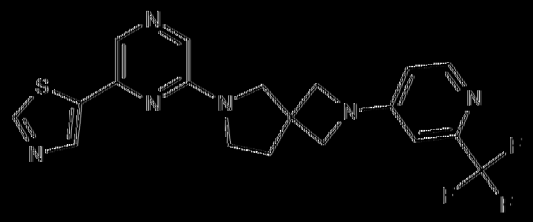
1026



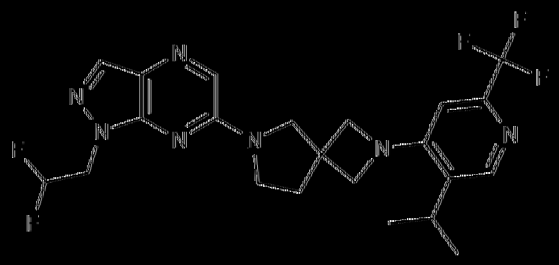
1027



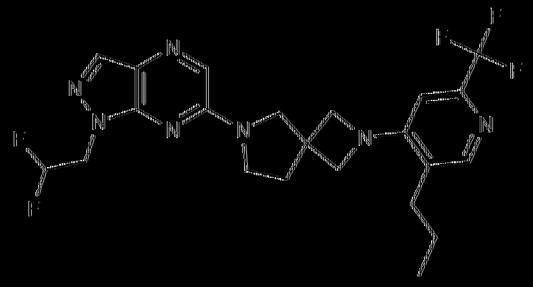
1028



1029



1030



1031



1032



1033



1034



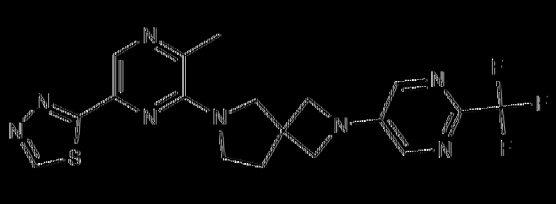
1035



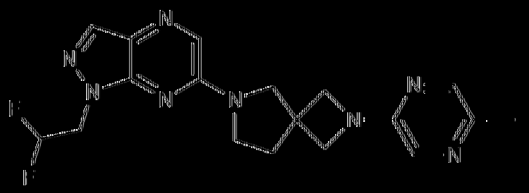
1036



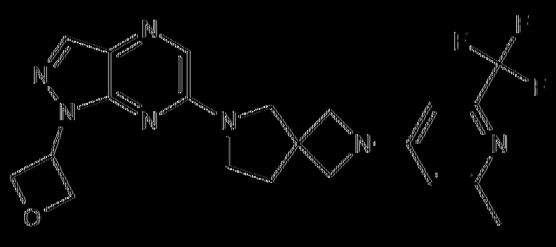
1037



1038



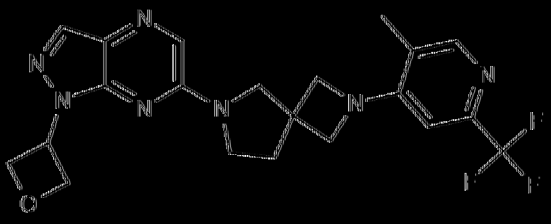
1039



1040



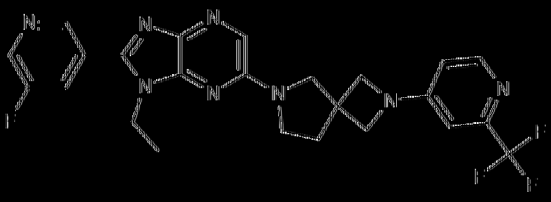
1041



1042



1043



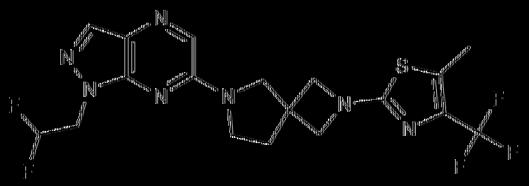
1044



1045



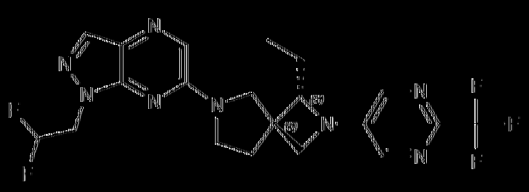
1046



1047



1048



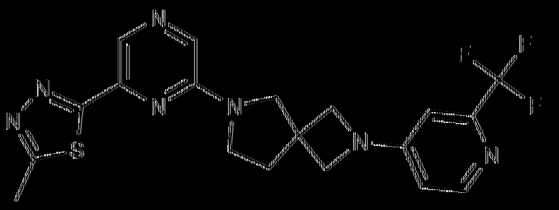
1049



1050



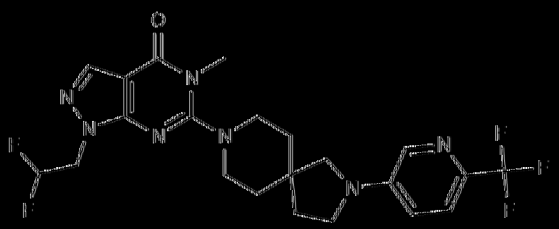
1051



1052



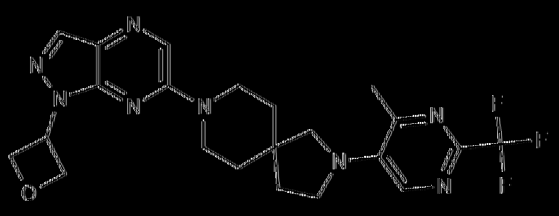
1053



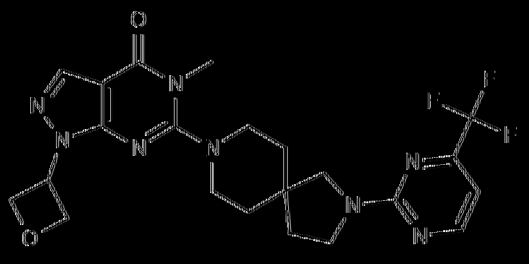
1054



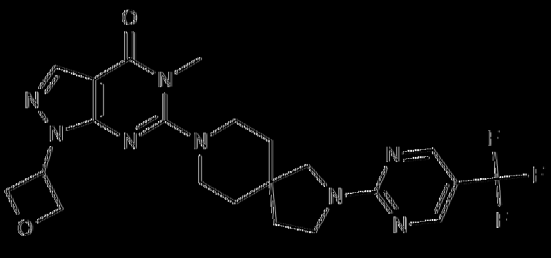
1055



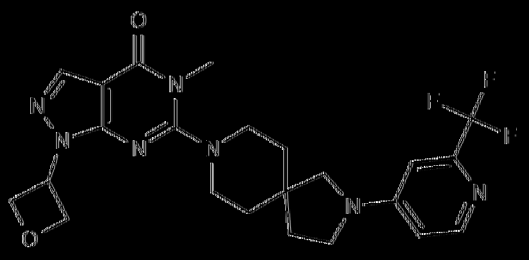
1056



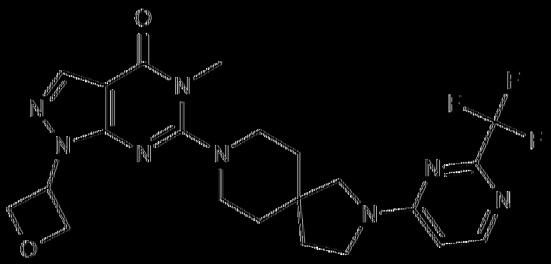
1057



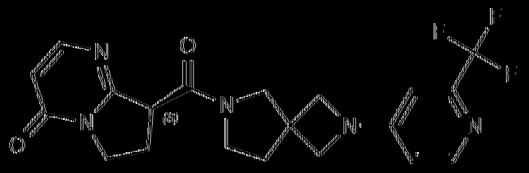
1058



1059



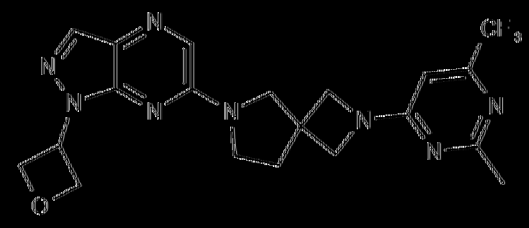
1060



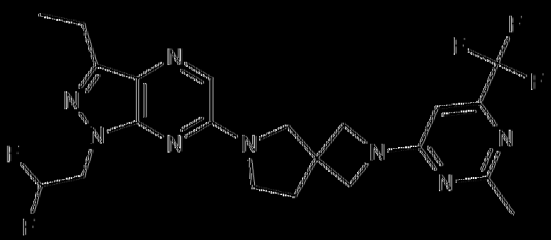
1061



1062



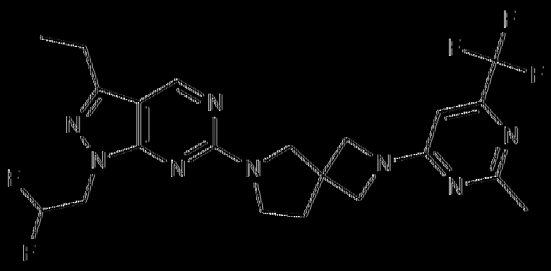
1063



1064



1065



1066



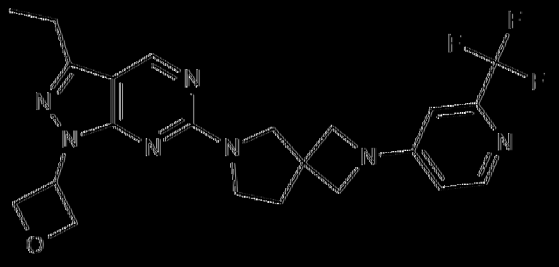
1067



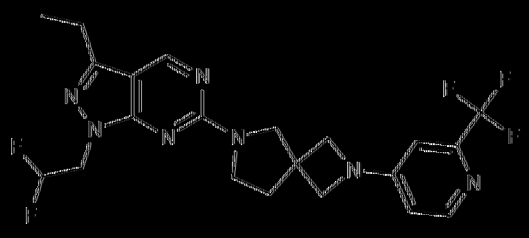
1068



1069



1070



1071



1072



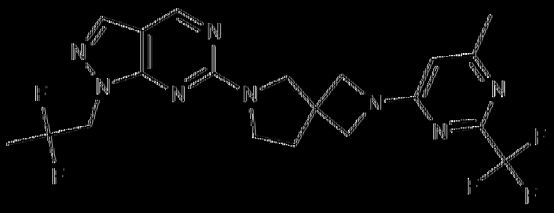
10/3



10/4



10/5



10/6



10/7



10/8



10/9



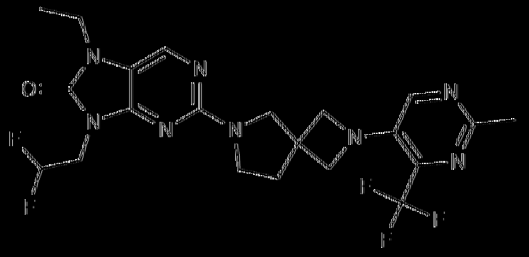
10/10



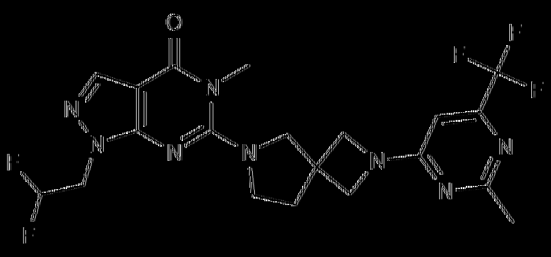
1081



1082



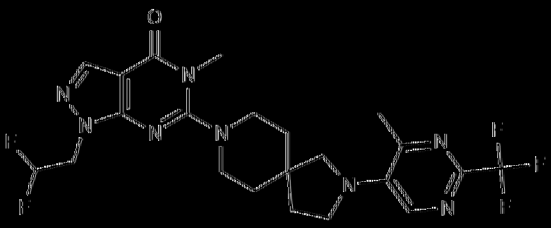
1083



1084



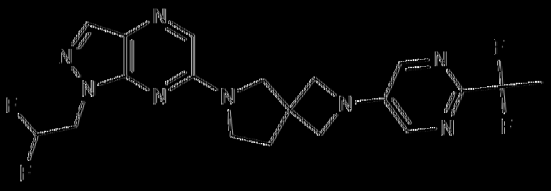
1085



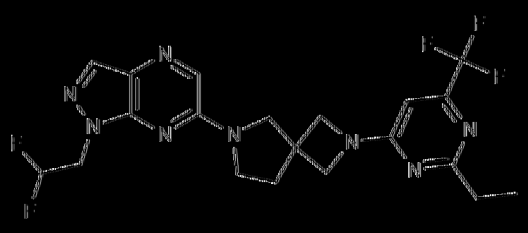
1086



1087



1088



1089



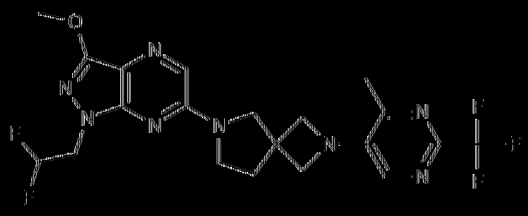
1090



1091



1092



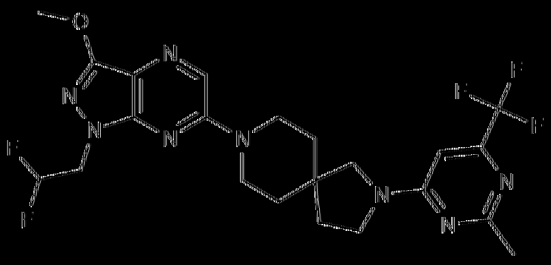
1093



1094



1095



1096



1097



1098



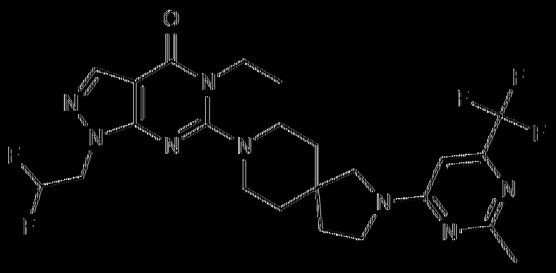
1099



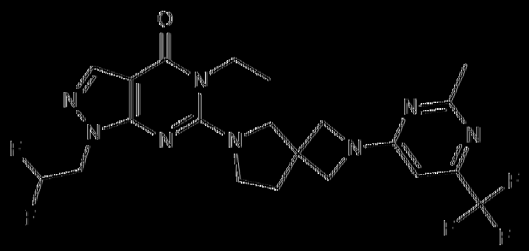
1100



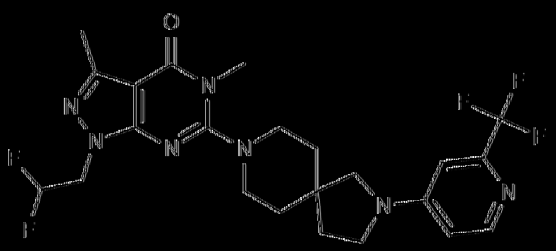
1101



1102



1103



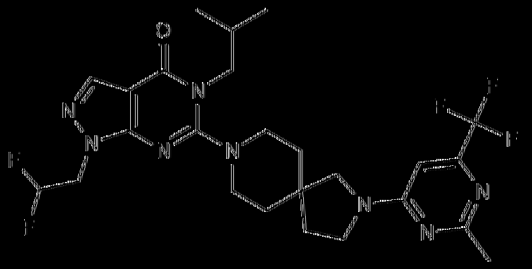
1104



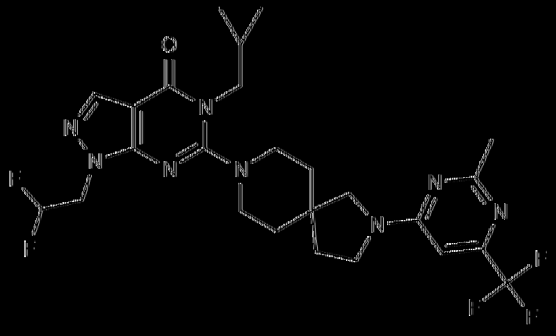
1105



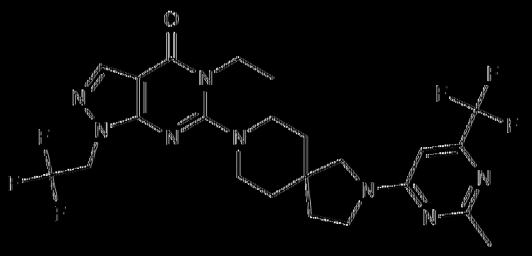
1106



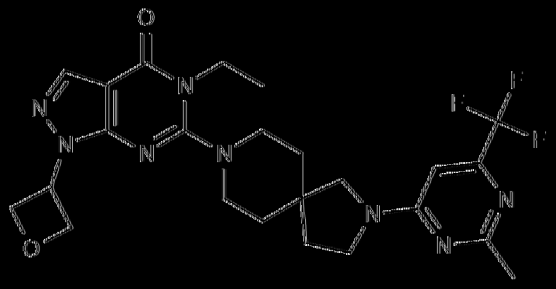
1107



1108



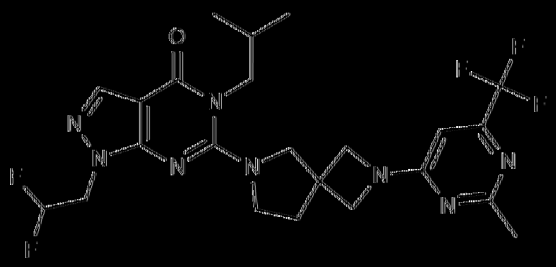
1109



1110



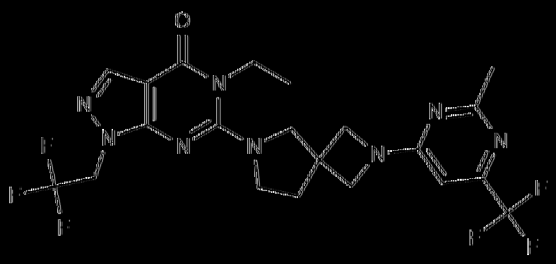
1111



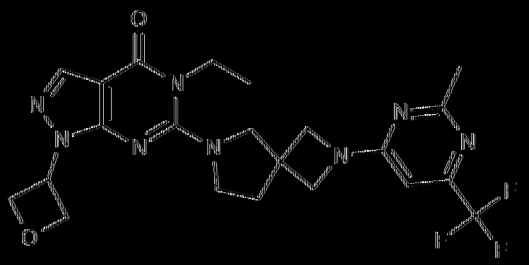
1112



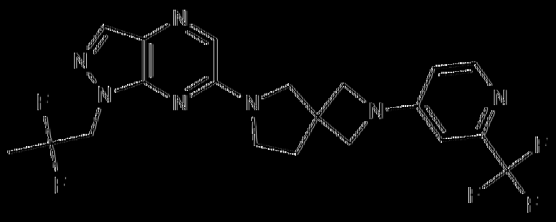
1113



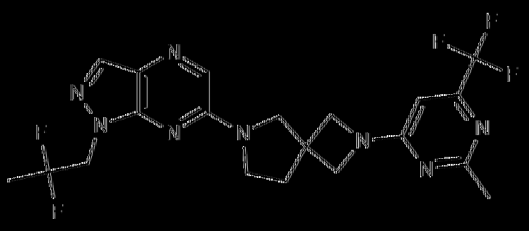
1114



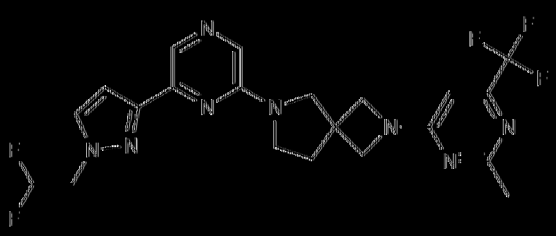
1115



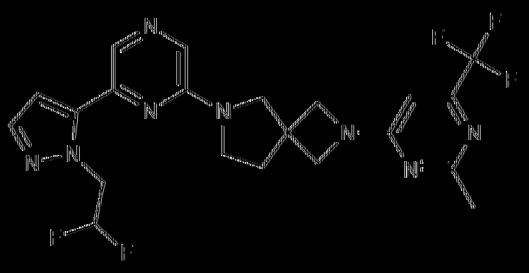
1116



1117



1118



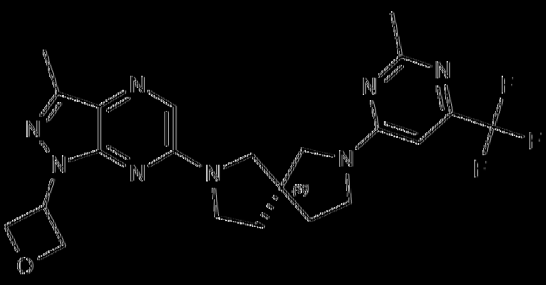
1119



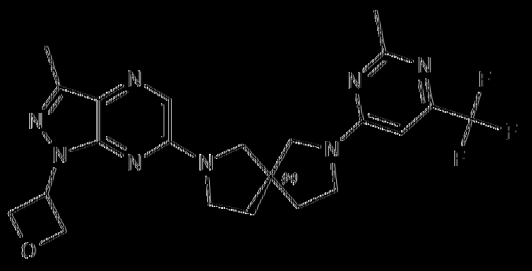
1120



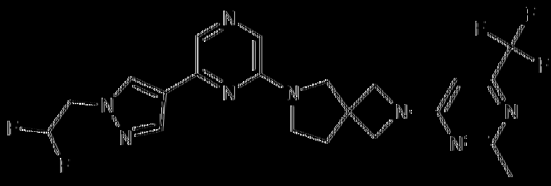
1121



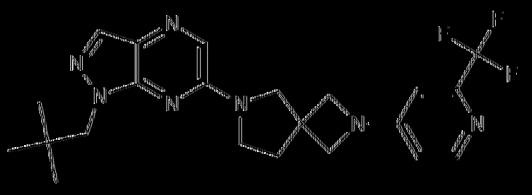
1122



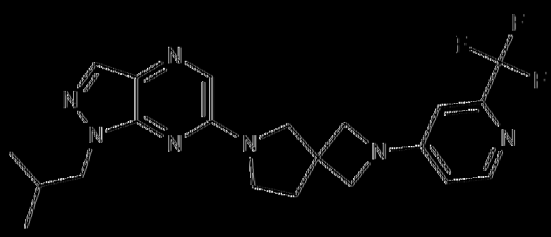
1123



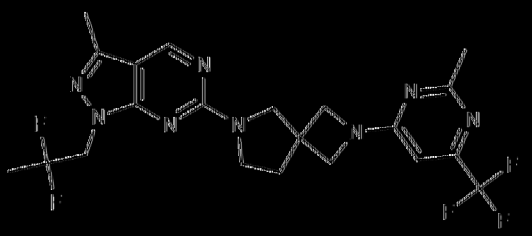
1124



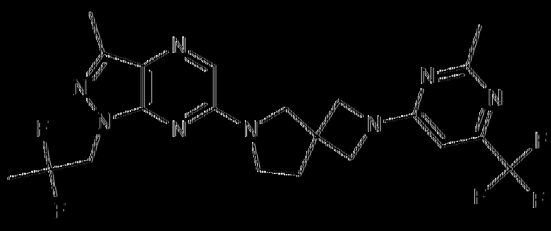
1125



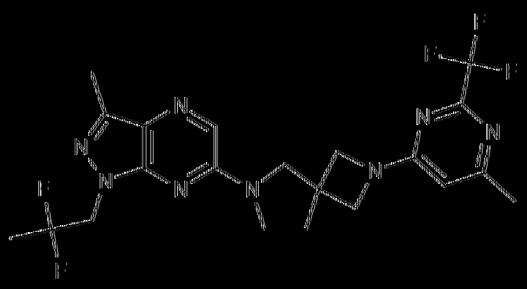
1126



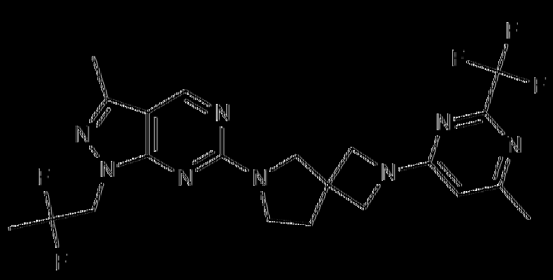
1127



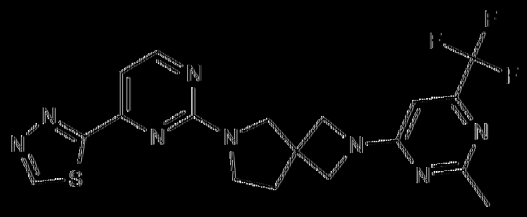
1128



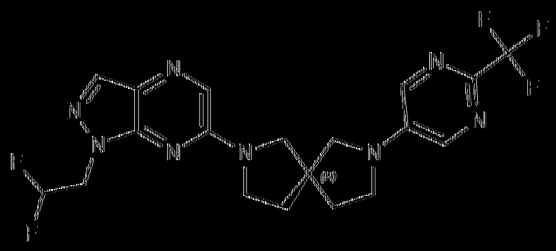
1129



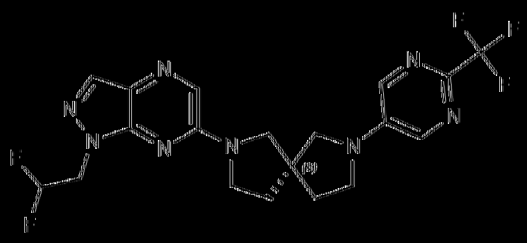
1130



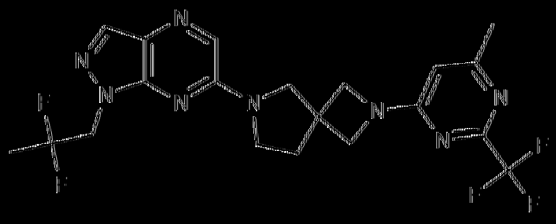
1131



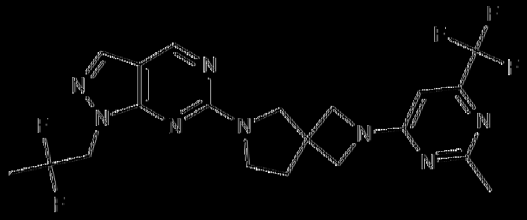
1132



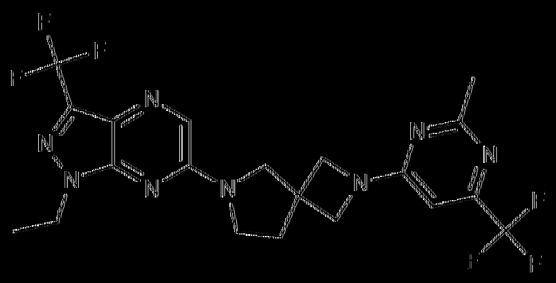
1133



1134



1135



1136



1137



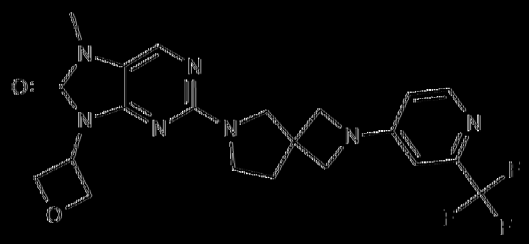
1138



1139



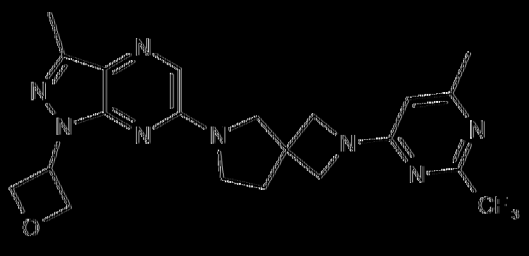
1140



1141



1142



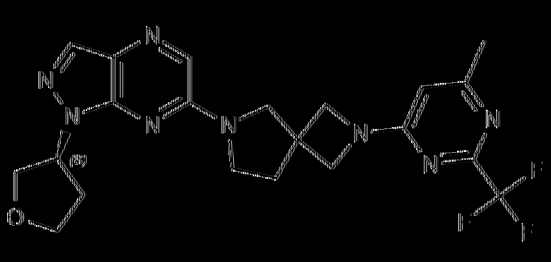
1143



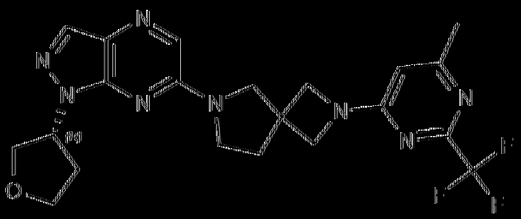
1144



1145



1146



1147

[0406] 在某些實施例中，所提供之化合物(例如式(I)化合物)以如下之EC_{50}活化GCasc：小於100,000 nM、小於50,000 nM、小於20,000 nM、小於10,000 nM、小於5,000 nM、小於2,500 nM、小於1,000 nM、小於900 nM、小於800 nM、小於700 nM、小於600 nM、小於500 nM、小於400 nM、小於300 nM、小於200 nM、小於100 nM、小於90 nM、小於80 nM、小於70 nM、小於60 nM、小於50 nM、小於40 nM、小於30 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM、小於4 nM、小於3 nM、小於2 nM或小於1 nM。

醫藥組合物、套組及投與

[0407] 本發明提供醫藥組合物，其包含所揭示之化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥，及視情況選用之

醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，本文所描述之醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0408】 在某些實施例中，式(I)化合物係以有效量以醫藥組合物形式提供。在某些實施例中，有效量為治療有效量。在某些實施例中，有效量為預防有效量。在某些實施例中，有效量為有效治療有需要之個體之疾病或病症的量。在某些實施例中，有效量為有效治療有需要之個體之神經疾病或病症的量。在某些實施例中，有效量為有效預防有需要之個體之神經疾病或病症的量。

【0409】 在某些實施例中，有效量為有效降低有需要之個體發展疾病(例如神經疾病或病症)之風險的量。

【0410】 在某些實施例中，有效量為有效增加個體、組織、生物樣品或細胞中GCase之活性的量。

【0411】 在某些實施例中，所治療或投與本文所描述之化合物之個體為動物。動物可具有任一性別且可處於任何發育階段。在某些實施例中，本文所描述之個體為人類。在某些實施例中，個體為非人類動物。在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，個體為非人類哺乳動物。在某些實施例中，個體為馴養動物，諸如狗、貓、牛、豬、馬、綿羊或山羊。在某些實施例中，個體為伴侶動物，諸如狗或貓。在某些實施例中，個體為家畜動物，諸如牛、豬、馬、綿羊或山羊。在某些實施例中，個體為動物園動物。在另一實施例中，個體為研究動物，諸如嚙齒動物(例如小鼠、大鼠)、狗、豬或非人類靈長類動物。在某些實施例中，動物為經基因工程改造之動物。在某些實施例中，動物為基因轉殖動物(例如基因轉殖小鼠及基因轉殖豬)。在某些實施例中，個體為魚類或爬蟲動

物。

【0412】 在某些實施例中，有效量為如下之量：有效增加GCase之活性至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約150%、至少約200%、至少約250%、至少約300%、至少約400%、至少約500%或至少約1000%。在某些實施例中，有效量為有效增加GCase之活性在本段落中描述之百分比與本段落中描述之另一百分比之間(包括端點)的範圍的量。

【0413】 本發明提供包含與GCase相互作用(例如活化)之化合物的醫藥組合物，其用於治療有需要之個體的GCase相關疾病或病症。本發明提供包含與GCase相互作用(例如活化)之化合物的醫藥組合物，其用於治療有需要之個體與GCase之異常活性相關的疾病或病症。本發明提供包含與GCase相互作用(例如活化)之化合物的醫藥組合物，其用於治療有需要之個體之與突變GCase相關的疾病或病症。

【0414】 在某些實施例中，組合物用於治療疾病或病症。在某些實施例中，組合物用於治療神經疾病或病症。在某些實施例中，組合物用於治療高歇氏病或帕金森氏症。在某些實施例中，組合物用於治療高歇氏病。在某些實施例中，組合物用於治療帕金森氏症。

【0415】 如本文所描述之化合物或組合物可與一或多種額外醫藥劑(例如治療及/或預防活性劑)組合投與。化合物或組合物可與額外醫藥劑組合投與，該等額外藥劑改良其活性(例如在治療有需要之個體之疾病中、在預防有需要之個體之疾病中、及/或在降低有需要之個體發展疾病之風險中之活性(例如效能及/或功效))、改良生物可利用性、改良安全性、降

低抗藥性、降低及/或調節代謝、抑制分泌及/或調節個體或細胞之分佈。亦應瞭解，所採用療法可針對相同病症達成所要作用，及/或其可達成不同作用。在某些實施例中，包括本文所描述之化合物及額外醫藥劑的本文所描述之醫藥組合物呈現在包括該化合物及額外醫藥劑中之一者而非兩者之醫藥組合物中不存在的協同作用。

【0416】 化合物或組合物可與一或多種額外醫藥劑同時、在其之前或在其之後投與，其可適用作例如組合療法。醫藥劑包括治療活性劑。醫藥劑亦包括預防活性劑。醫藥劑包括有機小分子，諸如藥物化合物(例如美國聯邦法規(CFR)中所提供之經美國食品藥物管理局批准用於人類或獸醫用途之化合物)、肽、蛋白質、碳水化合物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、與蛋白質連接之小分子、醣蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素、維生素及細胞。在某些實施例中，額外醫藥劑為適用於治療及/或預防疾病(例如神經疾病或病症)之醫藥劑。各額外醫藥劑可按針對該醫藥劑確定的劑量及/或時間表投與。額外醫藥劑亦可彼此一起及/或與本文中所描述之化合物或組合物一起在單一劑量中投與或在不同劑量中分開投與。在方案中所採用之特定組合將考慮本文所描述之化合物與額外醫藥劑之相容性及/或待達成之所需治療及/或防治作用。一般而言，預期以不超過個別使用額外醫藥劑之含量的含量組合使用額外醫藥劑。在一些實施例中，組合中之用量將低於單獨使用量。

【0417】 在某些實施例中，化合物或醫藥組合物為固體。在某些實施例中，化合物或醫藥組合物為散劑。在某些實施例中，可將化合物或醫藥組合物溶解於液體中以製成溶液。在某些實施例中，將化合物或醫藥組

合物溶解於水中以製成水溶液。在某些實施例中，醫藥組合物為用於非經腸注射之液體。在某些實施例中，醫藥組合物為用於經口投與(例如攝入)之液體。在某些實施例中，醫藥組合物為用於靜脈內注射之液體(例如水溶液)。在某些實施例中，醫藥組合物為用於皮下注射之液體(例如水溶液)。

【0418】 在以所需劑量用適當醫藥學上可接受之賦形劑調配之後，本發明之醫藥組合物可視所治療之疾病或病狀而經口、非經腸、腦池內、腹膜內、局部、經頰或其類似方式向人類及其他動物投與。

【0419】 在某些實施例中，以各醫藥組合物足夠在一或多個劑量投與中遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg之劑量水準，經口或非經腸投與包含式(I)化合物的醫藥組合物，持續一或若干天(視投與模式而定)。在某些實施例中，每劑量之有效量在以下範圍內變化：約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg，較佳地約0.1 mg/kg至約40 mg/kg，較佳地約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重/天，一天一或多次，以獲得所需治療及/或預防作用。在某些實施例中，本文所描述之化合物可在足夠遞送以下之劑量水準：約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg，較佳地約0.1 mg/kg至約40 mg/kg，較佳地約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg，且更佳地約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重/天，一天一或多次，以獲得所需治療及/或預防作用。所需劑量可一天三次、一天兩次、一天一次、每隔一天、每三天、每週、每兩週、每

三週或每四週遞送。在某些實施例中，所需劑量可使用多次投與進行遞送(例如兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投與)。在某些實施例中，本文所描述之組合物以低於藥劑會引起非特異性作用之劑量的劑量投與。

【0420】 在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.001 mg至約1000 mg之劑量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.01 mg至約200 mg之劑量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.01 mg至約100 mg之劑量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.01 mg至約50 mg之劑量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.01 mg至約10 mg之劑量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.1 mg至約10 mg之劑量投與。

【0421】 本文所描述之醫藥組合物可藉由藥理學技術中已知之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括將包含式(I)化合物的組合物與載劑及/或一或多種其他附屬成分結合，且接著必要及/或需要時將產物塑形及/或封裝成所需單劑量或多劑量單元之步驟。

【0422】 醫藥組合物可以批量、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量製備、封裝及/或出售。如本文所用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的個別量。活性成分之量一般等於將向個體投與之活性成分之劑量及/或此劑量之適宜分數，諸如此劑量之二分之一或三分之一。

【0423】 本發明之醫藥組合物中之活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何額外成分的相對量將視所治療個體之身分、身材及/或病狀而變化，且進一步視待投與組合物之途徑而變化。藉助於實例，組合物可

包含在0.1%與100% (w/w)之間的活性成分。

【0424】 用於製造所提供醫藥組合物之醫藥學上可接受之載劑包括惰性稀釋劑、分散及/或成粒劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑亦可存在於組合物中。

【0425】 例示性稀釋劑包括碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾燥澱粉、玉米澱粉、糖粉及其混合物。

【0426】 例示性成粒劑及/或分散劑包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、黏土、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烯基-吡咯啶酮) (交聯普維酮)、羧甲基澱粉鈉(羥基乙酸澱粉鈉)、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠凝化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、四級銨化合物及其混合物。

【0427】 例示性界面活性劑及/或乳化劑包括天然乳化劑(例如阿拉伯膠、瓊脂、褐藻酸、褐藻酸鈉、黃蓍膠、鹿角菜(chondrux)、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟及卵磷脂)、膠態黏土(例如膨潤土(矽酸鋁)及維格姆(Veegum) (矽酸鎂鋁))、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鯨蠟醇、油醇、三乙酸甘油酯單硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、單硬脂酸甘油酯及丙二醇單硬脂酸酯、聚乙

烯醇)、卡波姆(carbomer) (例如羧基聚亞甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物及羧基乙烯基聚合物)、角叉菜膠鹿角菜膠(carrageenan)、纖維素衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、粉末狀纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素)、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯(Tween 20)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇(Tween 60)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(Tween 80)、脫水山梨糖醇單軟脂酸酯(Span 40)、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(Span 60)、脫水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span 65)、單油酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯(Span 80))、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯單硬脂酸酯(Myrj 45)、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯及Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor™)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij 30))、聚(乙烯基-吡咯啶酮)、二乙二醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸鈉、油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸鈉、普朗尼克(Pluronic) F-68、泊洛沙姆(Poloxamer)-188、溴化十六烷基三甲基銨、氯化鯨蠟基吡錠、氯化烷基二甲基苄基銨、多庫酯鈉(docusate sodium)及/或其混合物。

【0428】 例示性黏合劑包括澱粉(例如玉米澱粉及澱粉糊)、明膠、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、褐藻酸鈉、角叉菜萃取物、龐沃膠(panwar gum)、甘地膠(ghatti gum)、艾沙婆樹皮(isapol husks)膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素、乙酸纖維素、聚(乙烯基-吡咯啶酮)、矽酸鎂鋁(Veegum)及松木多醣)、褐藻酸鹽、聚氧化乙烯、聚乙二醇、無

機鈣鹽、矽酸、聚甲基丙烯酸酯、蠟、水、乙醇及/或其混合物。

【0429】 例示性防腐劑包括抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑及其他防腐劑。在某些實施例中，防腐劑為抗氧化劑。在其他實施例中，防腐劑為螯合劑。

【0430】 例示性抗氧化劑包括α生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸軟脂酸鹽、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、單硫代甘油、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸鈉。

【0431】 例示性螯合劑包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其鹽及水合物(例如依地酸鈉、依地酸二鈉、依地酸三鈉、依地酸鈣二鈉、依地酸二鉀及其類似者)、檸檬酸及其鹽及水合物(例如單水合檸檬酸)、反丁烯二酸及其鹽及水合物、蘋果酸及其鹽及水合物、磷酸及其鹽及水合物以及酒石酸及其鹽及水合物。例示性抗微生物防腐劑包括氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯索寧、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴銨(cetrimide)、氯化鯨蠟基吡錠、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(海克替啶)、咪唑啶基脲、酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、苯汞基硝酸鹽、丙二醇及硫柳汞。

【0432】 例示性抗真菌防腐劑包括對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉及山梨酸。

【0433】 例示性醇防腐劑包括乙醇、聚乙二醇、酚、酚化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸酯及苯乙醇。

【0434】 例示性酸防腐劑包括維生素A、維生素C、維生素E、β-胡

蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸及植酸。

【0435】 其他防腐劑包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸迪特奧希姆(deteroxime mesylate)、西曲溴銨、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、偏亞硫酸氫鉀、Glydant Plus、Phenonip、對羥基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon及Euxyl。

【0436】 例示性緩衝劑包括檸檬酸鹽緩衝溶液、乙酸鹽緩衝溶液、磷酸鹽緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡糖酸鈣、D-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫二鈣、磷酸、磷酸三鈣、氫氧化鈣磷酸鹽、乙酸鉀、氯化鉀、葡糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、緩血酸胺、氫氧化鎂、氫氧化鋁、褐藻酸、無熱原水、等張性鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇及其混合物。

【0437】 例示性潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、矽膠、滑石、麥芽、山嵛酸甘油酯、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉及其混合物。

【0438】 例示性天然油包括杏仁油、杏核油、鱷梨油、巴巴蘇(babassu)油、佛手柑油、黑加侖籽油、琉璃苣油、杜松油、洋甘菊油、芥花油、葛縷油、棕櫚蠟油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鱈魚肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鴯鶓油、桉樹油、月見草(evening primrose)油、魚油、亞麻籽油、香草醇(geraniol)油、葫蘆油、葡萄籽

油、榛果(hazelnut)油、牛膝草(hyssop)油、肉豆蔻酸異丙酯油、荷荷芭(jojoba)油、夏威夷胡桃油、雜熏衣草(lavandin)油、熏衣草油、檸檬油、山胡椒(litsea cubeba)油、夏威夷果(macademia nut)油、錦葵(mallow)油、芒果籽油、白芒花(meadowfoam)籽油、貂油、肉豆蔻油、橄欖油、柑橘油、羅非魚(orange roughy)油、棕櫚油、棕櫚仁油、桃仁油、花生油、罌粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、紅花油、檀香木油、山茶花(sasquana)油、香薄荷(savoury)油、沙棘油、芝麻油、牛油樹油(shea butter)、聚矽氧油、大豆油、葵花油、茶樹油、薊油、山茶(tsubaki)油、岩蘭草油、胡桃油及小麥胚油。例示性合成油包括但不限於硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環甲聚矽氧烷、癸二酸二乙酯、二甲聚矽氧烷360(dimethicone 360)、肉豆蔻酸異丙酯、礦物油、辛基十二烷醇、油醇、聚矽氧油及其混合物。

【0439】 用於經口及非經腸投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性劑以外，液體劑型可含有：此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。在非經腸投與之某些實施例中，本發明之藥劑與諸如以下之增溶劑混合：CREMOPHOR EL® (聚乙氧基化蓖麻油)、醇、油、改質油、二醇、聚山梨醇酯、環糊精、聚合物及其組合。

【0440】 可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

【0441】 可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，來將可注射調配物滅菌。

【0442】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，將活性劑與以下混合：至少一種惰性的醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0443】 亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明

膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用賦形劑，諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用賦形劑，諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

【0444】 活性劑亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起呈微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性劑可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如通常實踐，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0445】 適合於局部投與之調配物包括液體或半液體製劑，諸如擦劑、洗劑、凝膠、敷劑、水包油或油包水乳液，諸如乳膏、軟膏或糊劑；或溶液或懸浮液，諸如滴劑。用於局部投與至皮膚表面之調配物可藉由用皮膚病學上可接受之載劑(諸如洗劑、乳膏、軟膏或肥皂)分散藥物來製備。適用的載劑能夠在皮膚上形成膜或層以定位塗覆且抑制移除。為了局部投與至內部組織表面，可將藥劑分散於液體組織黏著劑或已知增強吸附

至組織表面之其他物質。舉例而言，可有利使用羥丙基纖維素或血纖維蛋白原/凝血酶溶液。或者，可使用組織包衣溶液，諸如含果膠調配物。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範圍內。此外，本發明涵蓋經皮貼片之用途，該等經皮貼片具有向身體以受控方式遞送藥劑之額外優點。藉由將藥劑溶解或分配於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加藥劑通過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或將藥劑分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0446】 另外，用於局部調配物之載劑可呈水醇系統(例如液體及凝膠)、基於無水油或聚矽氧之系統、或乳液系統形式，包括但不限於水包油、油包水、水包油包水及聚矽氧包水包油乳液。乳液可覆蓋廣泛範圍之黏稠度，包括較稀薄洗劑(其亦可適合於噴霧或氣溶膠遞送)、奶油狀洗劑、輕質乳膏、重質乳膏及其類似者。乳液亦可包括微乳液系統。其他合適的局部載劑包括無水固體及半固體(諸如凝膠及棒)；及基於水溶液之慕斯系統(mousse system)。

【0447】 本發明亦涵蓋套組(例如醫藥包裝)。所提供之套組可包含本文所描述之醫藥組合物或化合物以及容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器及/或分配器封裝或其他合適容器)。在一些實施例中，所提供之套組可視情況進一步包括第二容器，其包含用於稀釋或懸浮本文所描述之醫藥組合物或化合物的醫藥賦形劑。在一些實施例中，合併提供於第一容器及第二容器中的本文所描述之醫藥組合物或化合物以形成一個單位劑型。

【0448】 因此，在一個態樣中，提供包括包含本文所描述之化合物或醫藥組合物之第一容器的套組。在某些實施例中，套組適用於治療有需要之個體之疾病(例如神經疾病或病症)。在某些實施例中，套組適用於預

防有需要之個體之疾病(例如神經疾病或病症)。在某些實施例中，套組適用於降低有需要之個體發展疾病(例如神經疾病或病症)之風險。在某些實施例中，套組適用於增加個體或細胞中GCase之活性。

【0449】 在某些實施例中，本文所描述之套組進一步包括關於使用套組之說明書。本文所描述之套組亦可包括如管理機構，諸如美國美國食品藥物管理局(FDA)所需之資訊。在某些實施例中，套組中包括的資訊為處方資訊。在某些實施例中，套組及說明書提供治療有需要之個體之疾病(例如神經疾病或病症)。在某些實施例中，套組及說明書提供預防有需要之個體之疾病(例如神經疾病或病症)。在某些實施例中，套組及說明書提供降低有需要之個體發展疾病(例如神經疾病或病症)之風險。在某些實施例中，套組及說明書提供增加個體或細胞中GCase之活性。本文所描述之套組可包括本文所描述之一或多種額外醫藥劑作為單獨組合物。

治療方法

【0450】 本發明提供用於治療有需要之個體之疾病或病症之方法。在某些實施例中，本發明提供用於治療與GCase活性相關之疾病或病症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療神經疾病或病症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療高歇氏病或帕金森氏症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療高歇氏病之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療帕金森氏症之方法。

【0451】 本發明提供一種活化GCase之方法。本發明提供一種增加GCase之活性之方法。在某些實施例中，本申請案提供一種活體外活化GCase (例如增加GCase之活性)之方法。在某些實施例中，本申請案提供一種活體內活化GCase (例如增加GCase之活性)之方法。在某些實施例

中，本申請案提供一種增加細胞中GCase之活性之方法。在某些實施例中，本申請案提供一種增加人類細胞中GCase之活性之方法。

【0452】 在某些實施例中，該等方法包含向有需要之個體(例如患有神經疾病或病症之個體)投與與GCase相互作用的化合物，例如作為GCase之調節劑(例如GCase之活化劑)、GCase之結合劑或調節GCase之化合物的化合物。在某些實施例中，該等方法包含向有需要之個體投與本發明化合物(例如式(**I**)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥或組合物。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與醫藥組合物，其包含本發明化合物(例如式(**I**)之化合物)、或其醫藥學上可接受之鹽、共晶、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物或前藥或組合物。

【0453】 本發明之另一目標為如本文所描述之化合物(例如具有本文中之任一式)之用途，其用於製造用於治療本文所描述之病症或疾病的藥劑。本發明之另一目標為如本文所描述之化合物(例如具有本文中之任一式)之用途，其用於治療本文所描述之病症或疾病。

實例

【0454】 為了可更全面地理解本文所描述之本發明，闡述以下實例。提供本申請案中所描述之實例來說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方法，且不應理解為以任何方式限制其範疇。

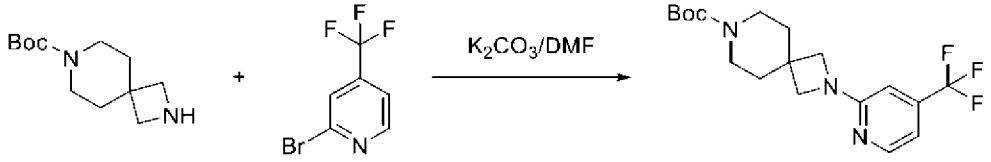
合成方法

【0455】 按照下文詳細描述之合成流程及程序，製備式(**I**)化合物。提供本申請案中所描述之實例來說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方

法，且不應理解為以任何方式限制其範疇。以下程序中未明確描述之本發明化合物可藉由類似方法製備。一般熟習此項技術者應瞭解如何自本文提供之揭示內容及藉由有機合成技術中已知之手段來製備此類化合物。舉例而言，諸如以下中描述之彼等為代表性且具指導性的：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene及P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley and Sons (1991)；L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；及L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其隨後版本。用於最佳化反應條件，必要時使競爭性副產物降至最低之方法為此項技術中已知的。本發明之實施例包括使用本文中所敍述之任一化合物、反應物及/或方法合成本文中所敍述之化合物的方法。

【0456】 在某些化合物之命名中，字語「假定」書寫在緊接化合物之名稱之後。此意謂指示，假定該化合物之指定立體化學中心為化合物名稱中命名的取向。

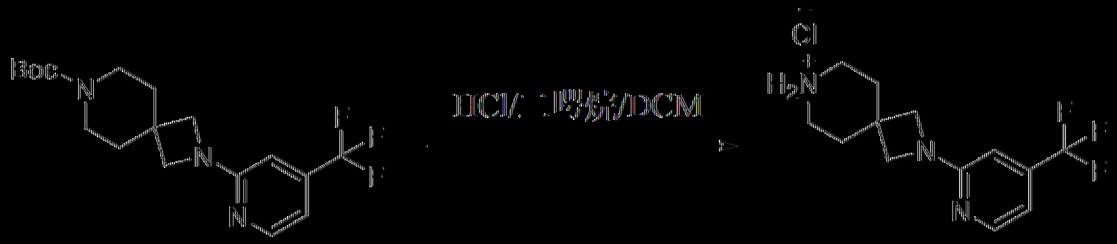
通用程序A



【0457】 **2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：在75℃下加熱2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，442 μmol，1.0當量), 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(99.9 mg，442 μmol，1.0當量)及K_2CO_3 (183 mg，1.33 mmol，3.0當量)於DMF (1 mL)中之混合

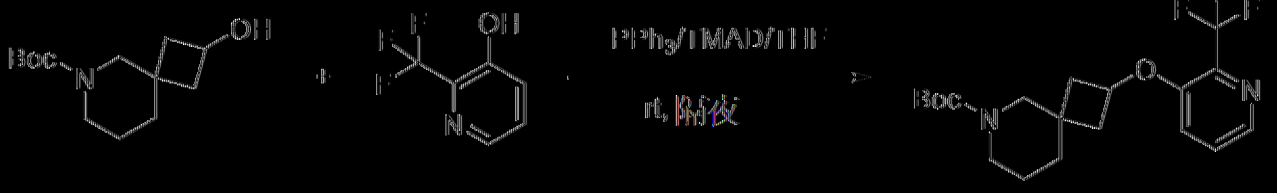
物隔夜。藉由LCMS監測反應。混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL×2)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用矽膠管柱純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈無色油狀之2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯(140 mg，85%)。

通用程序B



[0458] 2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：在冰浴中，向2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯(140 mg，377 μmol，1.0當量)於DCM (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl (氣體)之二噁烷(4M，1.88 mL，20當量)。在室溫下攪拌混合物2 h。在移除溶劑之後，粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(102 mg)未經進一步純化即直接用於下一步驟。

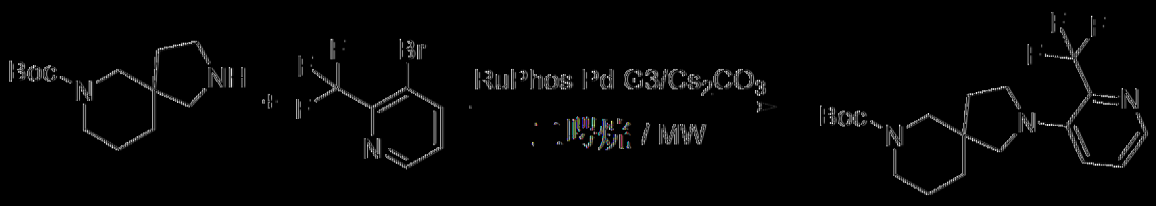
通用程序C



[0459] 2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸[三級]丁酯：在氮氣氛圍下，將2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(67.6 mg，414 μmol)及三苯基磷烷(174 mg，663 μmol，1.6當量)添加至2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸[三級]丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)於無水THF (10.0 mL)中之溶液中。將反應混合物冷卻至0℃，且添加1,1'-偶氮雙

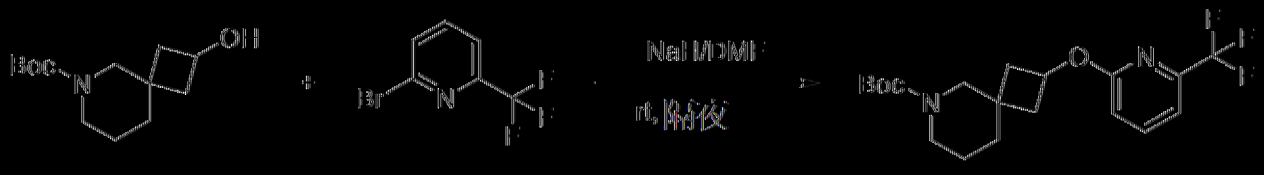
(N,N-二甲基甲醯胺) (114 mg，663 μmol，1.6當量)。將溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，接著與10 mL庚烷:EtOAc (3:1)混合物一起攪拌且過濾。濃縮濾液。在管柱層析上純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(148 mg，92%)。

通用程序D



[0460] 2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯：在微波反應器中，在150℃下加熱2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(198 mg，825 μmol，1.0當量)、3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(280 mg，825 μmol，1.0當量)、RuPhos Pd G3 (69 mg，82.5 μmol，0.1當量)及Cs_2CO_3 (538 mg，1.65 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物20 min。藉由LCMS監測反應。經由矽藻土過濾混合物，且用EtOAc (10 mL)洗滌。將有機層合併，蒸發，且用矽膠管柱純化，用庚烷/EtOAc之梯度溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀之2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(243 mg，61%)。

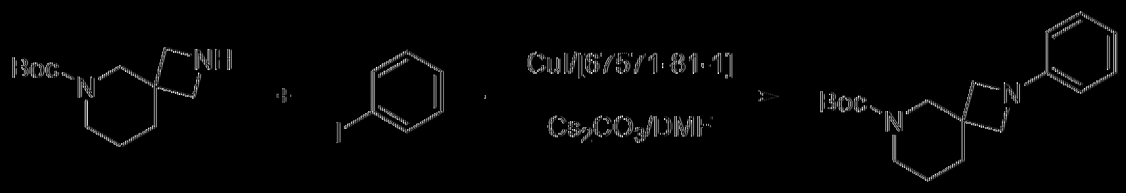
通用程序E



[0461] 在0℃下，向2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol)於DMF (3.00 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60% *w/w*，18.2 mg，456 μmol，1.1當量)，且升溫至室溫並攪拌15 min。將2-

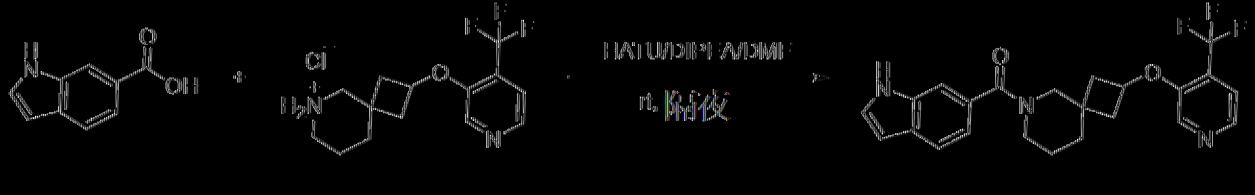
溴-6-(三氟甲基)吡啶(93.6 mg，414 μmol，1當量)添加至混合物中，且在室溫下加熱混合物20 h。藉由LCMS監測反應。混合物用水稀釋，且用EtOAc (20 mL×2)萃取。有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾，蒸發，且藉由Combi-Flash純化，得到呈無色油狀之2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(138 mg，86%)。

通用程序F



[0462] 向2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(500 mg，1.9 mmol，1當量)及碘苯(776 mg，1.9 mmol，1當量)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(1.86 g，5.71 mmol，3當量)、碘化亞銅(I)(36.2 mmol，0.19 mmol，1當量)、rel-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(27 mg，0.19 mmol，1當量)。在氬氣氛圍下，於120℃下加熱所得混合物30 h。將混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且用EtOAc洗滌。濃縮濾液，且用Combi-flash純化，得到呈白色固體狀之2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，35%)。

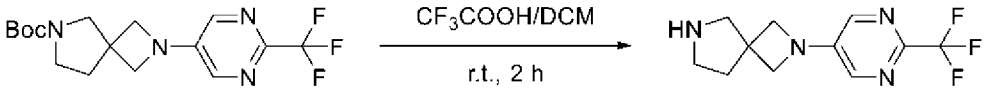
通用程序G



[0463] 在室溫下，將1H-吲哚-6-甲酸(12 mg，77.5 μmol，1當量)及HATU (32.4 mg，85.2 μmol，1.1當量)之混合物添加至DMF (1.00 mL)中，隨後添加DIPEA (40.5 μL，232 μmol，3當量)及2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(25 mg，77.5 μmol，1當量)。在

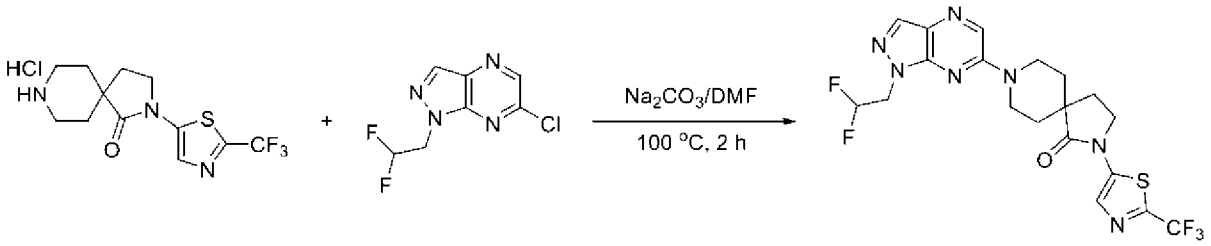
室溫下攪拌混合物16 h。藉由LCMS監測反應。混合物用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×2)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (4g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之產物6-(1H-吲哚-6-羰基)-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(25 mg，75%，兩種異構物，比率為1:5)。

通用程序H



【0464】 2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：在0℃下，向2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(5 g，13.9 mmol，1當量)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (50 mL)。在室溫下再攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(10 g，粗物質)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

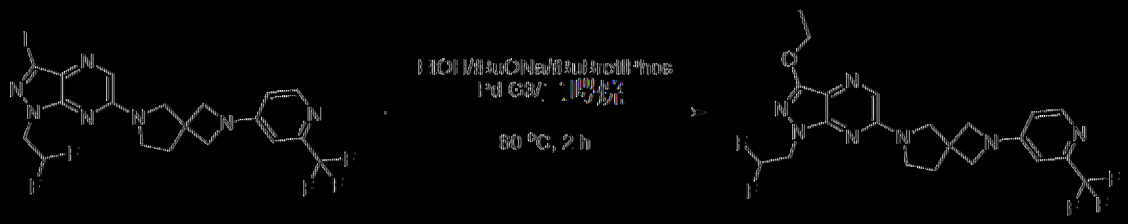
通用程序I



【0465】 8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：向2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜-螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(93.8 mg，0.275 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，0.275 mmol，1.0當量)於DMF (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (87.4 mg，0.825 mmol，3.0當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所

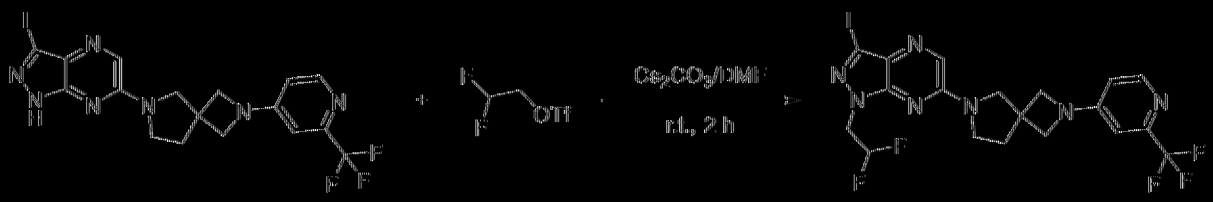
需產物。混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (40g矽膠管柱)純化，用Hex:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(57.7 mg，43.0%)。

通用程序J



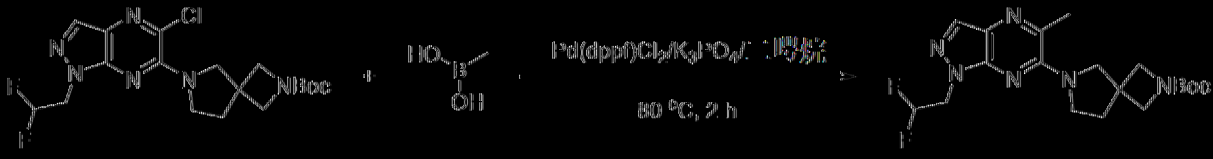
[0466] 1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶：在N_2氣圍下，向1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，0.177 mmol，1當量)及EtOH (14.6 mg，0.318 mmol，2當量)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加*t*BuBrettPhos Pd G3 (15.1 mg，0.018 mmol，0.1當量)及*t*BuONa (34.00 mg，0.354 mmol，2當量)。將所得混合物加熱至60℃且攪拌2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，用水(2×15 mL)及鹽水(1×15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，濃縮濾液。殘餘物用Combi-flash(40 g矽膠管柱)純化，用Hex:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(18.1 mg，21.2%)。

通用程序K



[0467] 1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：在0℃下，向3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(240 mg，0.479 mmol，1當量)及Cs_2CO_3 (312 mg，0.958 mmol，2當量)於DMF (2.5 mL)中之攪拌混合物中添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(112 mg，0.527 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (40g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，36.9%)。

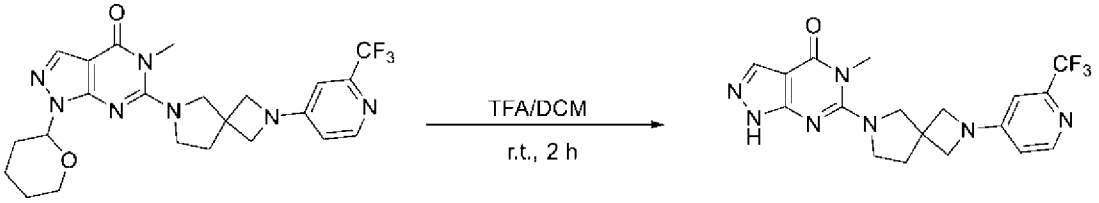
通用程序L



[0468] 6-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，於氬氣氛圍下，向6-[5-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(85 mg，0.19 mmol，1當量)及甲基硼酸(59.3 mg，0.99 mmol，5當量)於二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (63.0 mg，0.59 mmol，3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (14.5 mg，0.02 mmol，0.1當量)。在80℃下於氬氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (20 mL)

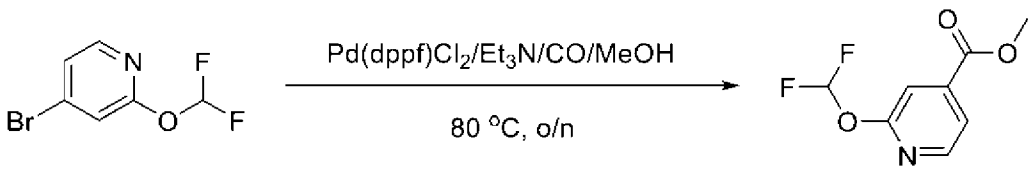
稀釋，用水(2×15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(40 mg，51.4%)。

通用程序M



【0469】 5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：在室溫下，於空氣氛圍下，攪拌5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(280 mg，0.531 mmol，1.00當量)於TFA (2 mL)及DCM (2 mL)中之溶液2 h。在移除溶劑之後，殘餘物用TEA (1.5 mL)鹼化。所得混合物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；5%至95%梯度，20 min；偵測器，UV 254/220 nm。此產生呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，70.0%)。

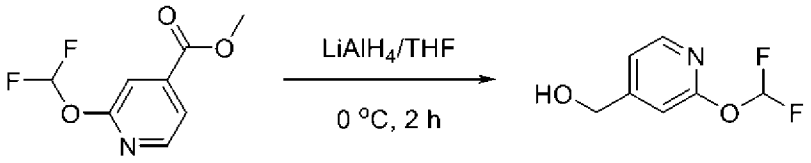
通用程序N



【0470】 2-(二氟甲氧基)異菸鹼酸甲酯：在80℃下，於二氧化碳氛圍(50個大氣壓)下，攪拌4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(500 mg，2.24 mmol，

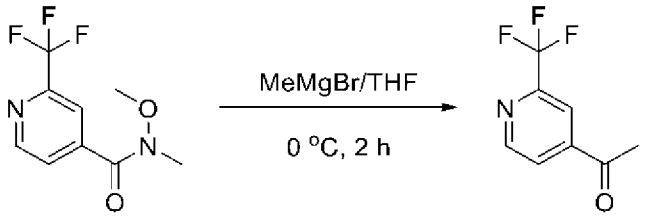
1.00當量)、Pd(dppf)Cl2 (174 mg，0.24 mmol，0.100當量)及Et_3N (678 mg，6.72 mmol，3.00當量)於MeOH (15 mL)中之混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離，得到呈白色固體狀之2-(二氟甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯(320 mg，70.3%)。

通用程序O



【0471】 (2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲醇：在0℃下，於空氣氛圍下，向2-(二氟甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯(320 mg，1.58 mmol，1.00當量)於THF (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (1.58 mmol，1M於THF中，1.00當量)。反應物依序用水(0.1 mL)、10% NaOH (0.2 mL)及水(0.3 mL)淬滅。經由矽藻土過濾所得混合物，用EtOAc (3×5 mL)洗滌。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。此產生呈無色油狀之(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲醇(200 mg，72.3%)。

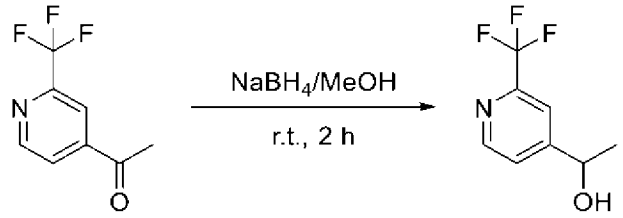
通用程序P



【0472】 1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮：在0℃下，於氬氣氛圍下，*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺(500 mg，2.13 mmol，1當量)於THF (10 mL)中之溶液用甲基溴化鎂(2.13 mL，3M於THF中，6.41 mmol，3當量)處理1 h。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)

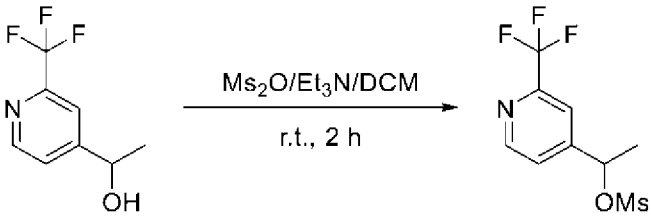
淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離，得到呈白色固體狀之1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮(400 mg，99.0%)。

通用程序Q



【0473】 1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-醇：在0℃下，向1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮(400 mg，2.12 mmol，1當量)於MeOH (4 mL)中之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (400 mg，10.6 mmol，5當量)。在0℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離，得到呈無色油狀之1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]乙醇(320 mg，79.2%)。

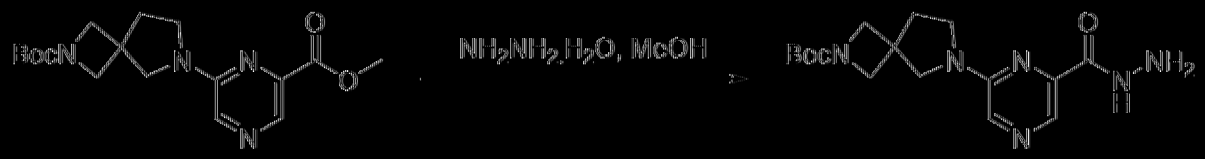
通用程序R



【0474】 甲磺酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酯：在0℃下，向1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]乙醇(320 mg，1.67 mmol，1當量)及Et_3N (339 mg，3.35 mmol，2當量)於DCM (4 mL)中之溶液中逐份添加甲磺酸酐(350 mg，2.00 mmol，1.2當量)。在0℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2

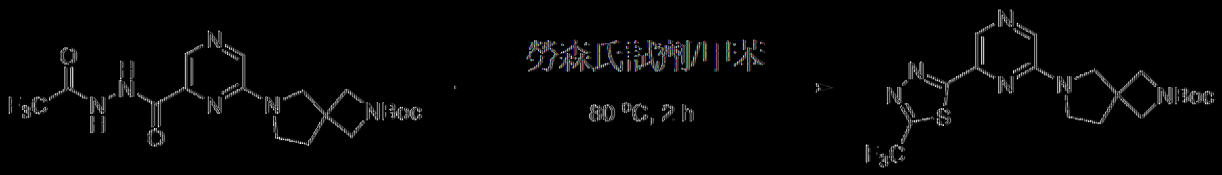
h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用Hex:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈無色油狀之產物甲磺酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酯(200 mg，44.3%)。

通用程序S



[0475] 6-(6-(肼羰基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：在0℃下，在N_2氛圍下，向6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.44 mmol，1.00當量)於MeOH (3.00 mL)中之混合物中添加水合肼(86.0 mg，1.72 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；5%至100% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。此產生呈白色固體狀之6-(6-(肼羰基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(450 mg，90.0%)。

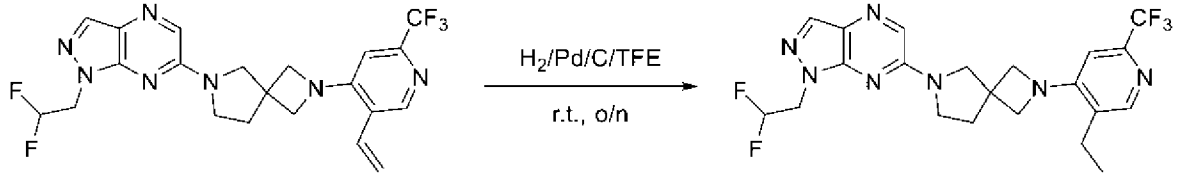
通用程序T



[0476] 6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：在N_2氛圍下，向6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.13 mmol，1.00當量)於甲苯(5.00 mL)中之混合物中添加勞森氏試劑(Lawesson's Reagent) (273 mg，0.674 mmol，0.600當量)。在80℃下

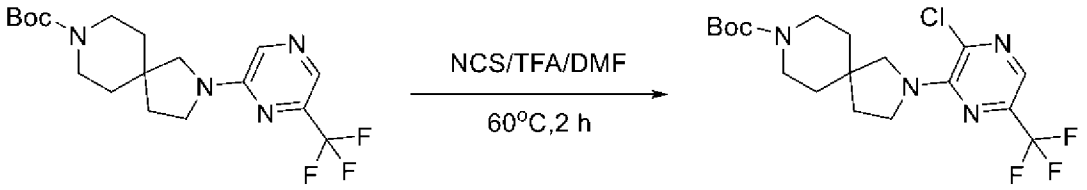
在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。濃縮反應系統，且殘餘物藉由Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用DCM:MeOH溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈黃綠色固體狀之產物6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(90 mg，18.1%)。

通用程序U



【0477】 1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔：向1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡咔(100 mg，0.215 mmol，1當量)於2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中之溶液中添加Pd/C (10 mg，10%鈀/碳，用水潤濕)。所得混合物在室溫下氫化隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。經由矽藻土過濾反應系統，且濃縮濾液。殘餘物藉由Combi-flash (12 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之產物1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡咔(40.4 mg，40.2%)。

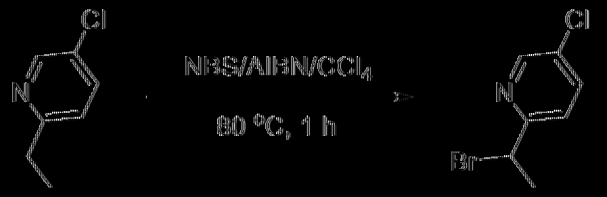
通用程序V



【0478】 2-(3-氯-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：向2-(6-(三氟甲基)吡咔-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-

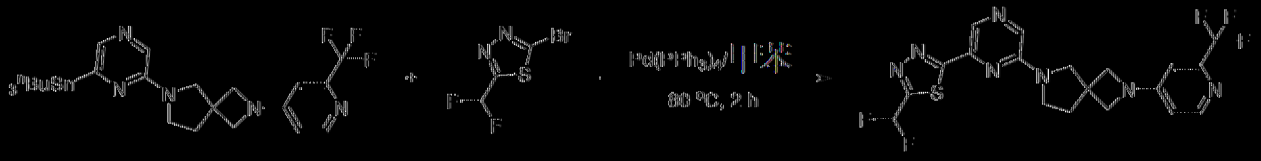
甲酸三級丁酯(200 mg，0.518 mmol，1當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加*N*-氯丁二醯亞胺(62.2 mg，0.466 mmol，0.9 eq)及TFA (6 mg，0.051 mmol，0.1 eq)。在60℃下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (40g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之產物2-(3-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(170 mg，78.1%)。

通用程序W



[0479] 2-(1-溴乙基)-5-氯吡啶：向5-氯-2-乙基吡啶(150 mg，1.06 mmol，1當量)於CCl_4 (3 mL)中之溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(283 mg，1.59 mmol，1.5 eq)及AIBN (174 mg，10.6 mmol，1 eq)。在80℃下攪拌所得混合物1 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (40g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈無色油狀之產物2-(1-溴乙基)-5-氯吡啶(150 mg，64.6%)。

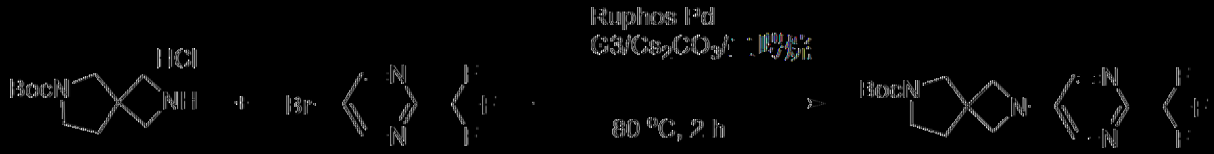
通用程序X



[0480] 在80℃下加熱6-(6-(三丁基錫烷基)吡啶-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(50 mg，80 μmol，1.0當量)、2-溴-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(20.5 mg，96 μmol，1.2當量)及$Pd(PPh_3)_4$

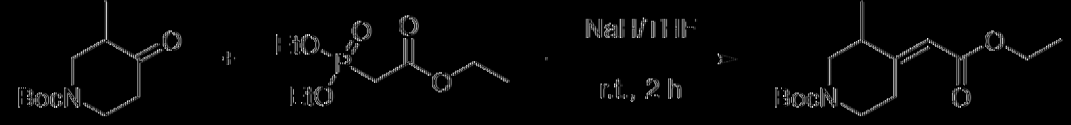
(9.2 mg，8.0 μmol，0.1當量)於甲苯(1 mL)中之混合物隔夜。藉由LCMS監測反應。混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL×2)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (12 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(5.8 mg，15.4%)。

通用程序Y



[0481] 2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：在100℃下攪拌2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(10 g，47.1 mmol，1當量)、5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(16.0 g，70.6 mmol，1.5當量)、RuPhos Pd G3 (1.97 g，2.35 mmol，0.05當量)及Cs_2CO_3 (46.0 g，141 mmol，3當量)於二噁烷(100 mL)中之溶液2 h。所得混合物用EtOAc (200 mL)稀釋。經合併之有機層用水(3×200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物用Combi-flash (330 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(16 g，94.8%)。

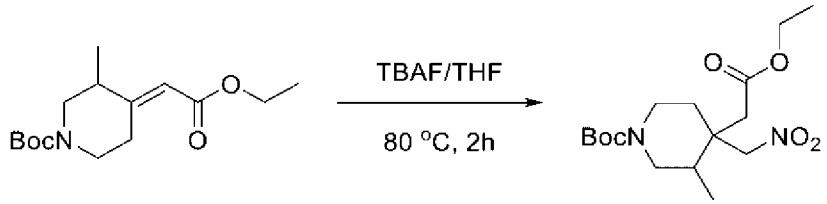
通用程序Z



[0482] 4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下，在N_2氣圍下，向2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2.31 g，

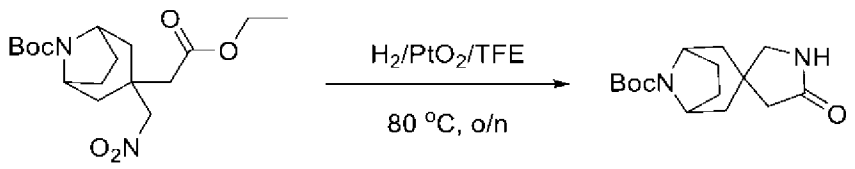
10.3 mmol，1.10當量)於THF (20.0 mL)中之攪拌混合物中逐份添加NaH (60% *w/w*，356 mg，8.89 mmol，0.95當量)。反應系統在0℃下攪拌10 min，隨後在0℃下，在N_2氛圍下，逐滴添加含3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.39 mmol，1.00當量)之THF (10.0 mL)。將所得混合物升溫至室溫且在N_2氛圍下攪拌2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。所得混合物用EtOAc (3×15 mL)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (80 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.60 g，60.2%)。

通用程序AA



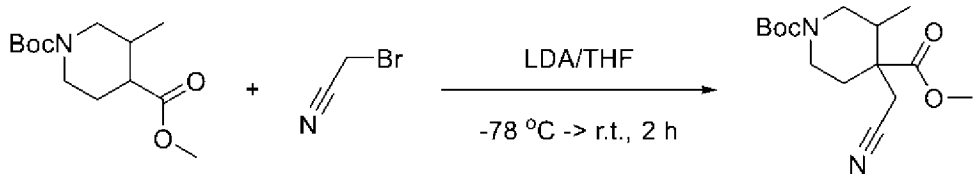
【0483】 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下，在N_2氛圍下，向硝基甲烷(1.29 g，21.2 mmol，10當量)於含TBAF之THF (1 M，10.5 mL，5當量)中之攪拌混合物中逐滴添加含4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，2.12 mmol，1.00當量)之THF (1 mL)。將所得混合物升溫至60℃且攪拌隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。濃縮所得混合物，且殘餘物用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，41%)。

通用程序AB



【0484】 5'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：向3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(硝基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.842 mmol，1當量)於2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中之溶液中添加PtO_2 (30 mg，10 *w*%)。所得混合物在80℃下氫化(30個大氣壓)隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。經由矽藻土過濾反應系統，且濃縮濾液。所得混合物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；5%至95%梯度，20 min；偵測器，UV 254/220 nm。此產生呈無色油狀之5'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(150 mg，54%)。

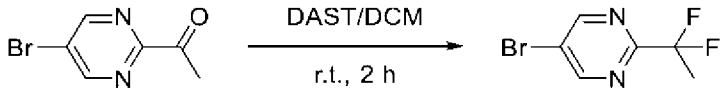
通用程序AC



【0485】 向在氬氣下且冷卻至-78℃之3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基酯)4-甲酯(1.00 g，3.89 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加LDA於THF中之溶液(1 M，11.7 mmol，11.7 mL，3當量)。將混合物升溫至-40℃，攪拌0.5 h。接著將混合物冷卻至-78℃，且添加2-溴乙腈(925 mg，7.79 mmol，2當量)。使混合物升溫至環境溫度且攪拌2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (80 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離，得到呈棕色油狀之4-(氰基甲基)-3-甲基哌啶-1,4-二

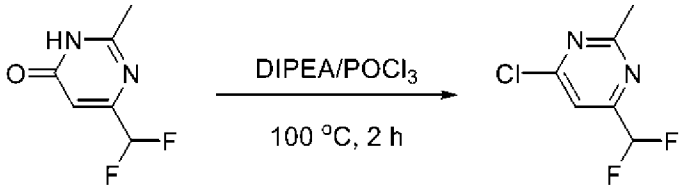
甲酸1-(三級丁基酯)4-甲酯(250 mg，22%)。

通用程序AD



【0486】 5-溴-2-(1,1-二氟乙基)嘧啶：在0℃下，在N_2氛圍下，向1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-酮(200 mg，1.00 mmol，1.00當量)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DAST (1.61 g，10.0 mmol，10.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。反應物在0℃下用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (80 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離，得到呈灰白色固體狀之5-溴-2-(1,1-二氟乙基)嘧啶(120 mg，54%)。

通用程序AE



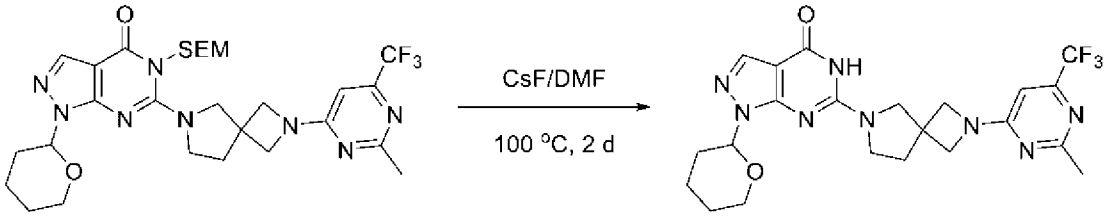
【0487】 4-氯-6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶：在0℃下，在N_2氛圍下，向6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮(400 mg，2.50 mmol，1.00當量)於$POCl_3$ (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (990 mg，7.50 mmol，3.00當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。真空濃縮所得混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且用DCM (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷/DCM之梯度溶離，得到呈無色液體狀之4-氯-6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶(300 mg，67%)。

通用程序AF



【0488】 6-(4-(2-甲醯基肼-1-羰基)嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：向6-(4-(肼羰基)嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，0.862 mmol，1.00當量)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸(119 mg，2.57 mmol，3.00當量)。在60℃下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。濃縮所得混合物，且用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用DCM/MeOH之梯度溶離，得到呈無色油狀之6-(4-(2-甲醯基肼-1-羰基)嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，67%)。

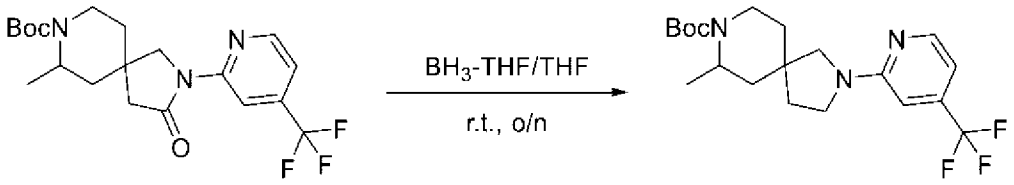
通用程序AG



【0489】 6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：在100℃下攪拌6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(250 mg，0.403 mmol，1.00當量)及CsF (760 mg，2.01 mmol，5.00當量)於DMF (3 mL)中之溶液2 d。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；5%至95%梯度，20 min；偵測器，UV 254/220 nm。此產生呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-

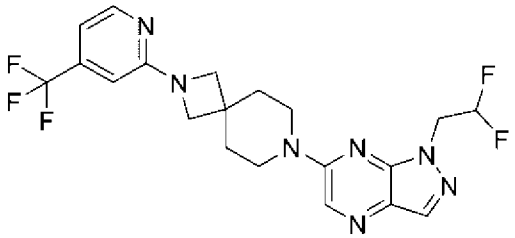
4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(170 mg，86%)。

通用程序AH



【0490】 7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：向在氬氣下在0℃下之7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.290 mmol，1.00 eq.)於THF (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BH_3於THF中之溶液(1 M，2.90 mmol，2.9 mL，10當量)。將混合物升溫至室溫，攪拌隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用Combi-flash (80 g矽膠管柱)純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離，得到呈白色固體狀之7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，43%)。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(1)



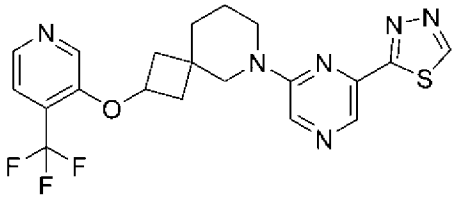
【0491】 **步驟1：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，442 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(99.9 mg，442 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[4-(三氟甲

基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(140 mg，85%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0492】 **步驟2：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(102 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(102 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0493】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(145 mg，471 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(103 mg，471 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色粉末狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(130 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.77 (dd, J = 4.9, 2.8 Hz, 4H), 1.89 - 1.83 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(2)



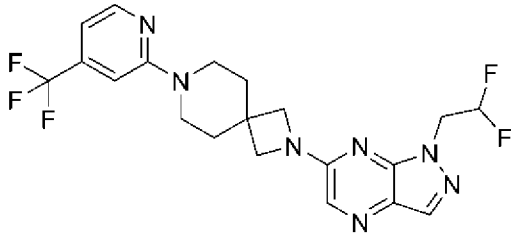
【0494】 **步驟1：2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]**

壬烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用4-(三氟甲基)吡啶-3-醇(67.6 mg，414 μmol)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，92%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0495】 **步驟2：2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0496】 **步驟3：6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(24.2 mg，85 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉(16.8 mg，85 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(14 mg，37%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.26 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.62 (td, J = 5.5, 2.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 2H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$.。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(3)



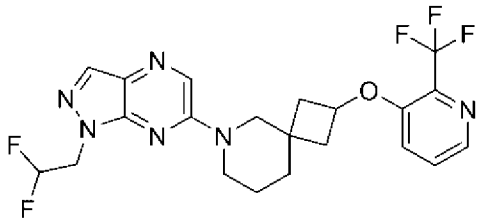
【0497】 **步驟1：7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，884 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(200 mg，884 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(175 mg，53%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0498】 **步驟2：7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(175 mg)作為起始材料，得到粗產物7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(160 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0499】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(160 mg，520 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(114 mg，520 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色粉末狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(113 mg，48%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 1.83 (t, J = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(4)



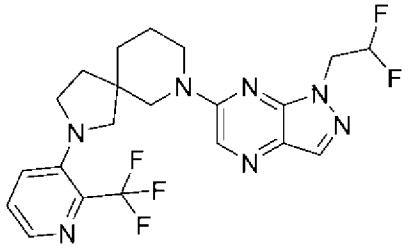
【0500】 步驟1：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(67.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(148 mg，92%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0501】 步驟2：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(148 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0502】 步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(18

mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(19 mg，74%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (次要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.62 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.63 (td, J = 7.1, 6.6, 3.6 Hz, 2H). ^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(5)



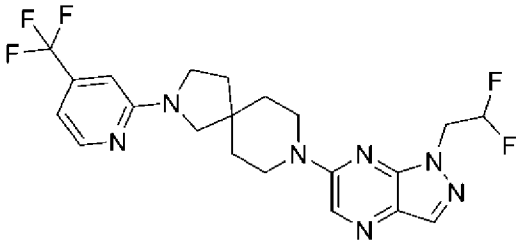
【0503】 **步驟1：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(198 mg，825 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(280

mg，825 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(243 mg，61%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0504】 步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(243 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(200 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0505】 步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序A，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(17.7 mg，55 μmol，1.0當量) 6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色粉末狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(17 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (qd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 6.35 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.56 (tdd, J = 14.8, 4.0, 1.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.65 (m, 5H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.16 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 1.90 (ddd, J = 11.7, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.63 (m, 5H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(6)



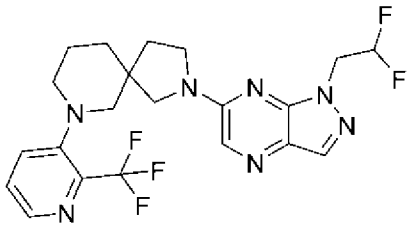
【0506】 **步驟1：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(106 mg，442 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(100 mg，442 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(115 mg，68%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0507】 **步驟2：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(115 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(88 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0508】 **步驟3：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序A，使用2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(25.1 mg，78 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(17 mg，78 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(21 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J =

15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(7)



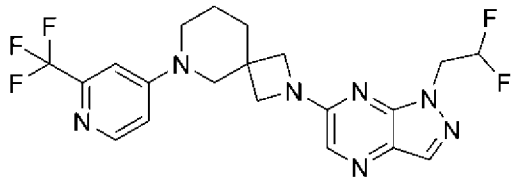
【0509】 步驟1：7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序D，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(198 mg，825 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(280 mg，825 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(38 mg，12%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0510】 步驟2：7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(38 mg)作為起始材料，得到粗產物7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(30 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0511】 步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序A，使用7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(17.7 mg，55 μmol，1.0當量) 6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(12

mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(17 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 15.0, 7.0, 3.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.89 (q, J = 11.1, 10.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(8)



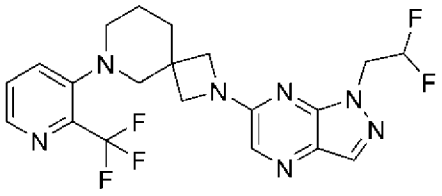
【0512】 **步驟1：6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，884 μmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(200 mg，884 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，76%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0513】 **步驟2：6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(200 mg)。MS *m/z*: 272

$[M+H]^+$。

【0514】 步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(200 mg，650 μmol，1.0當量) 6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(142 mg，650 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(150 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(9)

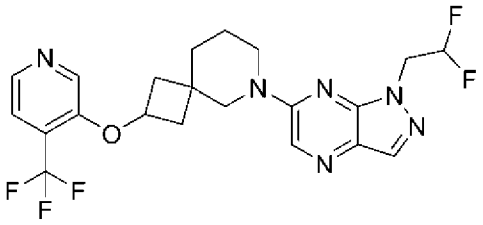


【0515】 步驟1：6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(11 mg，13%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0516】 **步驟2：6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(11 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(12 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0517】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(17 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(17 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.69 (q, J = 5.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

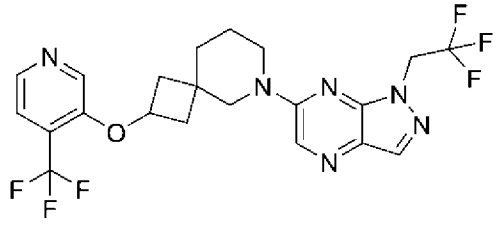
6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(10)



【0518】 按照通用程序A，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22 mg，69 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟

乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，69 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(28 mg，87%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.40 (J = 4.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.49 (m, 5H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

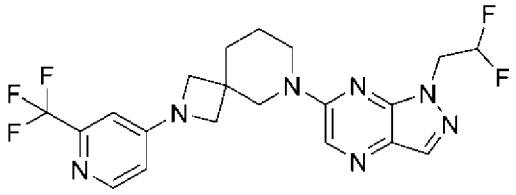
6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(11)



【0519】 按照通用程序A，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(24 mg，74.4 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(17.6 mg，74.4 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(14 mg，39%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 4.9, 1H), 5.34 - 5.01 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.53

(m, 6H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(12)



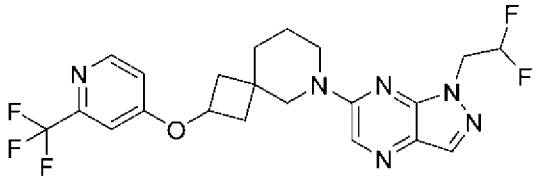
【0520】 **步驟1：2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(20 mg，24%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0521】 **步驟2：7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(20 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0522】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，65 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(14.2 mg，65 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(18 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (dt, J = 7.2, 3.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(13)



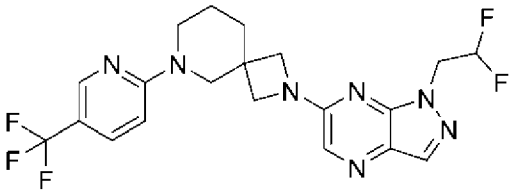
【0523】 **步驟1：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序C，使用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇(67.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(105 mg，66%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0524】 **步驟2：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(105 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0525】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1

mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(28 mg，87%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (次要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.62 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.63 (td, J = 7.1, 6.6, 3.6 Hz, 2H). ^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.32 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.20 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (td, J = 5.5, 2.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.70 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.57 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(14)



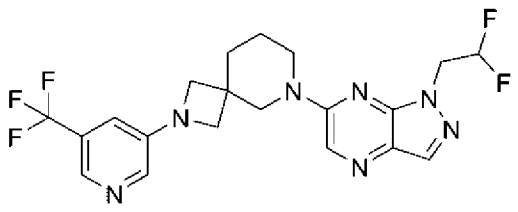
【0526】 **步驟1：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(120 mg，457 μmol，1.0當量)

及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(100 mg，457 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg，96%)。MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$。

【0527】 步驟2：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(170 mg)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

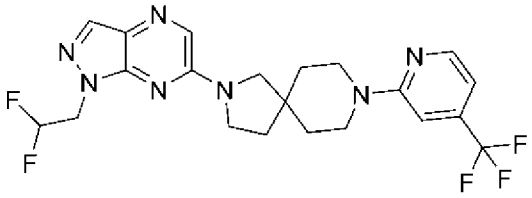
【0528】 步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(13.1 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(130 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 - 3.79 (m, 4H), 3.74 - 3.43 (m, 4H), 1.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H).MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(15)



【0529】按照通用程序D，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(13.1 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(13 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.67 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(16)

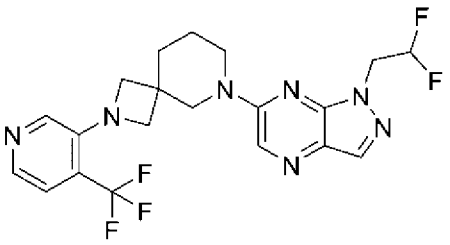


【0530】**步驟1：8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(106 mg，442 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(100 mg，442 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(130 mg，76%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0531】 **步驟2：8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0532】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序A，使用8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(25 mg，78 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(17 mg，78 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(18 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

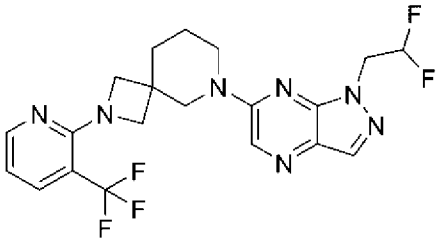
6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(17)



【0533】 按照通用程序D，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當

量)及3-溴-4-(三氟甲基)吡啶(13.1 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(14 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

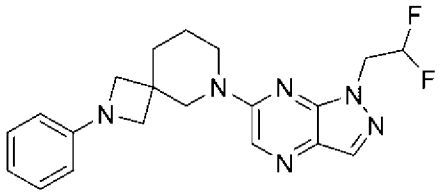
6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(18)



【0534】按照通用程序A，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當量)及2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(13 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(15 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.40 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.66 (tt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 454

$[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(19)



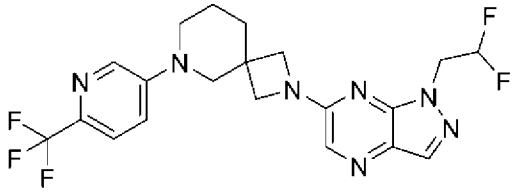
【0535】 **步驟1：2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序F，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(500 mg，1.9 mmol，1當量)及碘苯(776 mg，1.9 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體之2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，35%)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【0536】 **步驟2：2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(180 mg)。MS *m/z*: 203 $[M+H]^+$。

【0537】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(13.1 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(15 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 6.65 (ddd, J = 7.3, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 2H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62

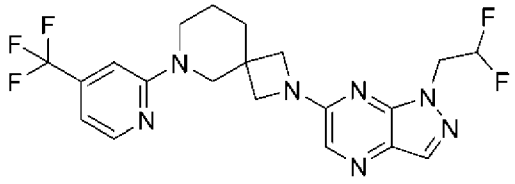
(d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(20)



【0538】按照通用程序D，使用2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(13.1 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(8 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 1.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H).MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

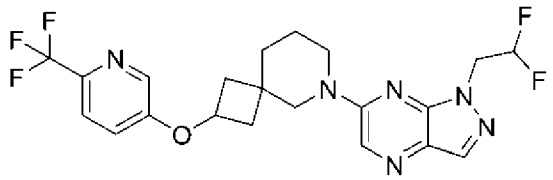
2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(21)



【0539】按照通用程序A，使用2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(75 mg，218 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(49 mg，218 μmol，1.0當量)作為起始材

料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(8 mg，8%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.65 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 6H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 7.7, 4.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(22)



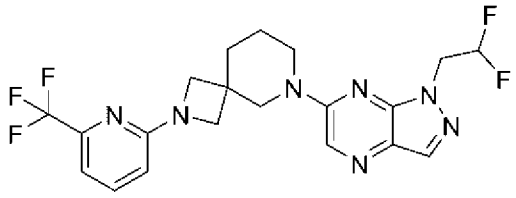
【0540】 **步驟1：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序C，使用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(67.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(88 mg，55%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0541】 **步驟2：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(88 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0542】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-**

基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(24 mg，75%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 5.15 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 7.4, 4.5 Hz, 2H), 1.60 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(23)



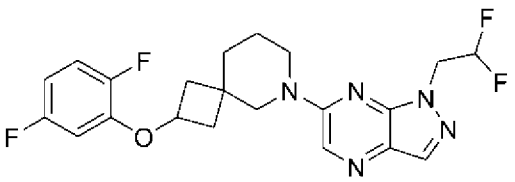
【0543】 步驟1：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，190 μmol，1.0當量) 2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(43 mg，190 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(23 mg，32%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0544】 步驟2：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷

鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(23 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(18 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0545】 步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(17 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(24 mg，96%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 4H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷(24)

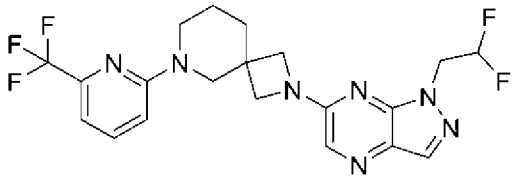


【0546】 **步驟1：2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序C，使用2,5-二氟苯酚(53.9 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色固體狀之2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(83 mg，57%)。MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$。

【0547】 **步驟2：2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(83 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 254 $[M+H]^+$。

【0548】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(19.9 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷(28 mg，94%，兩種異構物，比率為3:4)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 3H), 4.65 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 3H), 4.40 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 2H). MS *m/z*: 436 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(25)



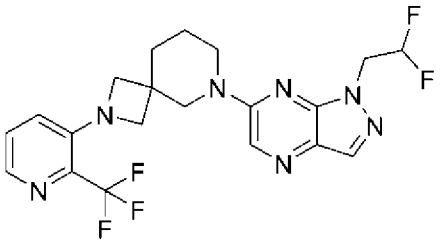
【0549】 **步驟1：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，190 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(43 mg，190 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(57 mg，80%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0550】 **步驟2：6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(57 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0551】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(17 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(23 mg，92%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(26)



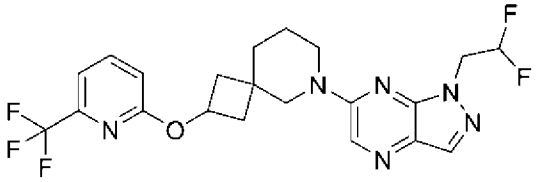
【0552】 **步驟1：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(53 mg，75%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0553】 **步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(53 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0554】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(17

mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(6.5 mg，26%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 2H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.91 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(27)



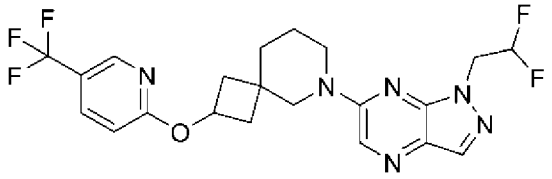
【0555】 **步驟1：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(93.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(138 mg，86%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0556】 **步驟2：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(138 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS

m/z: 286 $[M+H]^+$。

【0557】 步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(23 mg，72%，兩種異構物，比率為3:4)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 9.5, 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (q, J = 6.0, 5.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.64 (td, J = 6.6, 3.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(28)



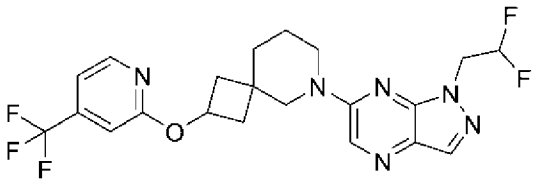
【0558】 步驟1：2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(93.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(130

mg，81%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0559】 步驟2：2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(136 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(105 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0560】 步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(23 mg，72%，兩種異構物，比率為3:4)。^{1}HNMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.0, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 3H), 5.41 (p, J = 7.0 Hz, 1H),), 4.71 (td, J = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.64 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(29)



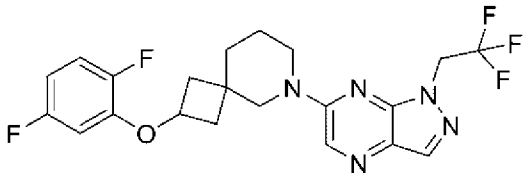
【0561】 **步驟1：2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(93.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(130 mg，81%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0562】 **步驟2：2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0563】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(18 mg，56%，兩種異構物，比率為3:4)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.42 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 4.72 (td, J = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 2H). MS *m/z*: 469

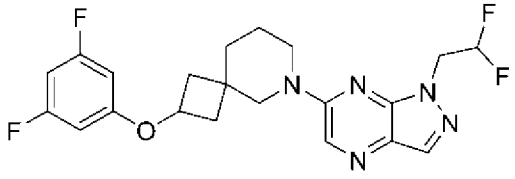
$[M+H]^+$。

2-(2,5-二氟苯氧基)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-氮雜螺[3.5]壬烷(30)



【0564】按照通用程序A，使用2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷(21.4 mg，84.5 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(20 mg，84.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-(2,5-二氟苯氧基)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-氮雜螺[3.5]壬烷(19 mg，50%，兩種異構物，比率為1:2)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.18 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 5.04 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (dq, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷(31)



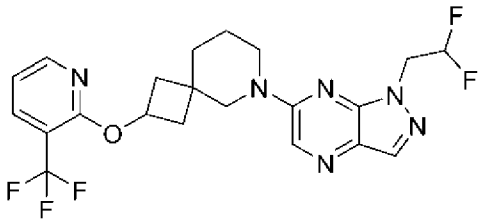
【0565】**步驟1：2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序C，使用3,5-二氟苯酚(53.9 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色固體狀之2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺

[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(74 mg，51%)。MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$。

【0566】 步驟2：2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(74 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(55 mg)。MS *m/z*: 254 $[M+H]^+$。

【0567】 步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(19.9 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷(30 mg，100%，兩種異構物，比率為3:10)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 2H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.00 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 12.4, 6.1, 2.8 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.57 (dt, J = 7.1, 3.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 436 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(32)



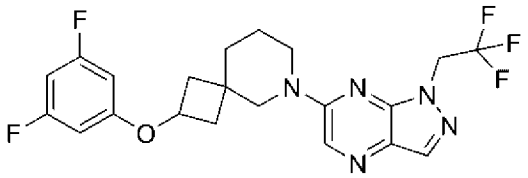
【0568】 步驟1：2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]

壬烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(93.6 mg，414 μmol，1當量)及2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(128 mg，80%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0569】 **步驟2：2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(127 mg)作為起始材料，得到粗產物2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

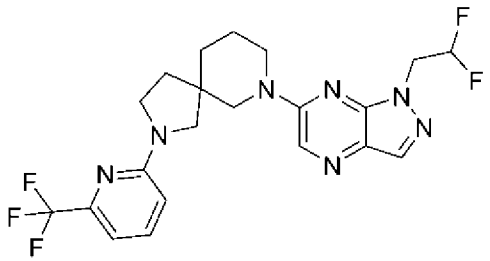
【0570】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(22.1 mg，68.6 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(16 mg，50%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.36 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.30 (tt, J = 7.2, 5.9 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

2-(3,5-二氟苯氧基)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-氮雜螺[3.5]壬烷(33)



【0571】 按照通用程序A，使用2-(3,5-二氟苯氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(24.5 mg，84.5 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(20 mg，84.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-(3,5-二氟苯氧基)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-氮雜螺[3.5]壬烷(20 mg，52%，兩種異構物，比率為1:5)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.77 (tt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dt, J = 9.4, 2.0 Hz, 3H), 5.18 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 5.00 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 2H),1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(34)



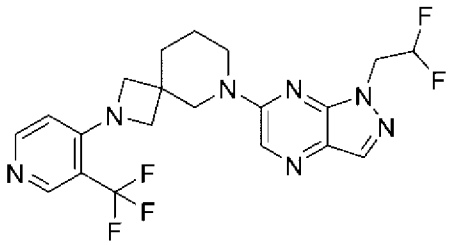
【0572】 **步驟1：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(200 mg，832 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(188 mg，832 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[6-(三氟甲

基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(260 mg，81%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0573】 **步驟2：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(260 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(250 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0574】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序A，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(17.7 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(20 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.32 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.50 (tt, J = 14.8, 3.7 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 22.9, 14.3 Hz, 4H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.54 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 5H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(35)



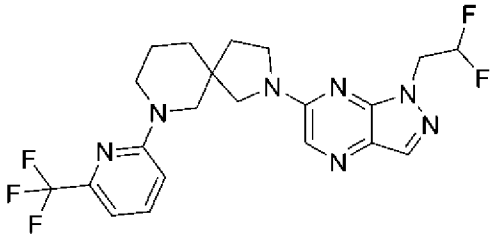
【0575】 **步驟1：2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及4-溴-3-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，98%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0576】 **步驟2：2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0577】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg，227 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(50 mg，227 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(62 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.7 Hz, 1H), 4.67

(td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.65 (tt, J = 8.2, 4.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(36)



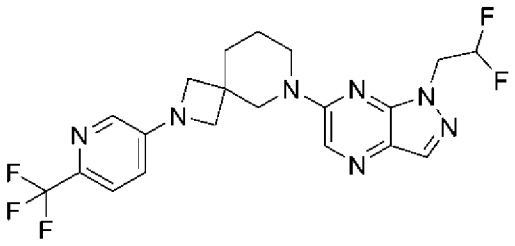
【0578】 步驟1：7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，832 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(188 mg，832 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(162 mg，51%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0579】 步驟2：7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(162 mg)作為起始材料，得到粗產物7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0580】 步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序A，使用7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(17.7 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡

(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(21 mg，82%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 3H), 3.55 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 3H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(37)



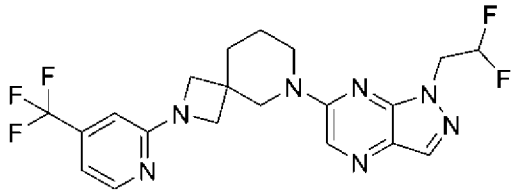
【0581】 **步驟1：2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(52 mg，63%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0582】 **步驟2：2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(52 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(52 mg)。MS *m/z*: 272

$[M+H]^+$。

【0583】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(52 mg，169 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(37 mg，169 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(11 mg，14%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (dq, J = 10.7, 3.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

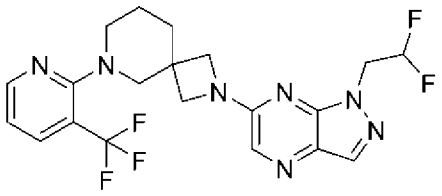
6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(38)



【0584】 按照通用程序A，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，58 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(13 mg，58 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(14 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s,

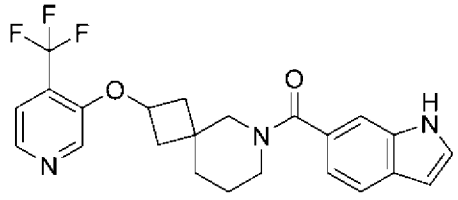
1H), 6.85 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 6.40 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.91 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 2H), 1.66 (p, *J* = 5.7, 5.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(39)



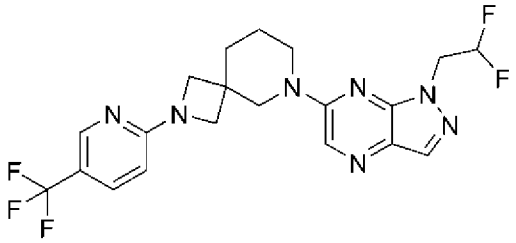
【0585】按照通用程序A，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(75 mg，218 μmol，1.0當量)及2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(49 mg，218 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(8 mg，8%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.68 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

6-(1H-吲哚-6-羰基)-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(40)



【0586】按照通用程序G，使用1H-吲哚-6-甲酸(12 mg，77.5 μmol，1當量)及2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(25 mg，77.5 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1H-吲哚-6-羰基)-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(25 mg，75%，兩種異構物，比率為1:5)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.56 (s, 4H), 1.86 - 1.63 (m, 5H), 1.50 (d, J = 23.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

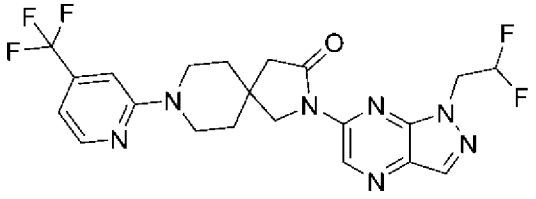
6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(41)



【0587】按照通用程序A，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(25 mg，73 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(16.4 mg，73 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(19 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.36 (dt, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.40 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H),

3.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 1.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

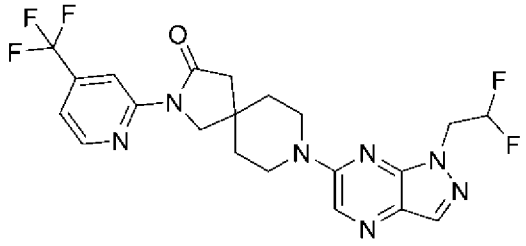
2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(42)



【0588】 **步驟1：8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，262 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(59.3 mg，262 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(55 mg，70%)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0589】 **步驟2：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序D，使用8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.5 mg，95 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(25 mg，95 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(36 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.72 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(43)

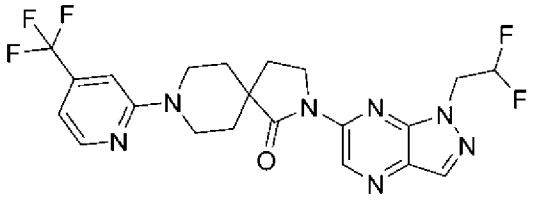


【0590】 **步驟1：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(87 mg，457 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(100 mg，457 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(143 mg，93%)。MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$。

【0591】 **步驟2：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序D，使用8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20 mg，60 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(16 mg，71 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(21 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.64 (m, 2H), 8.67 - 8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-

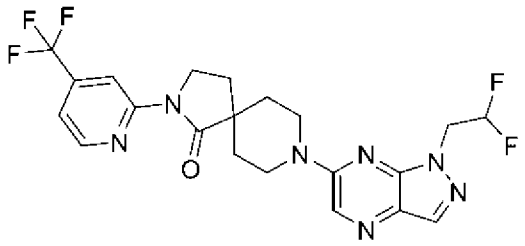
2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(44)



【0592】 **步驟1：8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，262 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(59.3 mg，262 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(55 mg，70%)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0593】 **步驟2：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序D，使用8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(28.5 mg，95 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(25 mg，95 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(39 mg，85%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.32 (dt, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J = 13.9, 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 13.1, 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

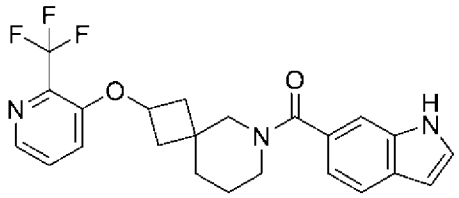
8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(45)



【0594】 **步驟1：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(262 mg，1.37 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(300 mg，1.37 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(420 mg，91%)。MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$。

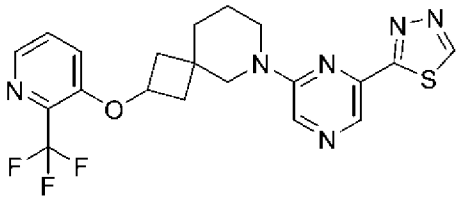
【0595】 **步驟2：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序D，使用8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(25 mg，74 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(20 mg，89 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(22 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.67 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.43 (dt, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (ddd, J = 13.3, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

6-(1H-吲哚-6-羰基)-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(46)



【0596】 按照通用程序G，使用1H-吲哚-6-甲酸(10 mg，62 μmol，1當量)及2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，62 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1H-吲哚-6-羰基)-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(18 mg，67%，兩種異構物，比率為2:3)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.76 (m, 2H), 1.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H). ^{1}H NMR (次要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.46 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 4H), 2.47 (s, 2H), 1.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 2H). MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

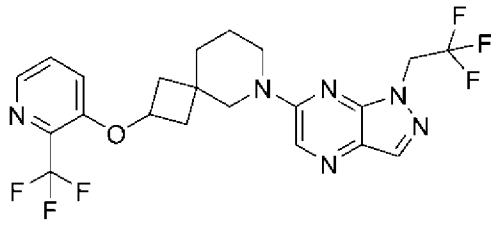
6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(47)



【0597】 按照通用程序A，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-

6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，93 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡(18.5 mg，93 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(5.3 mg，13%，兩種異構物，比率為1:5)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (td, J = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

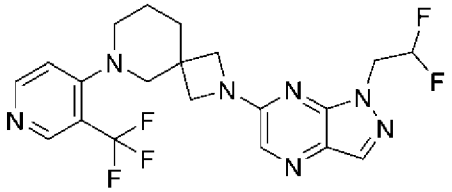
6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(48)



【0598】 按照通用程序A，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，93 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(22 mg，93 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(9 mg，20%，兩種異構物，比率為1:5)。^{1}H NMR (主要異構物，500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.5, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H),

1.70 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 7.1, 3.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(49)



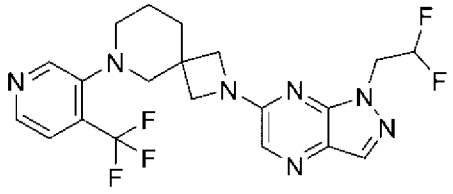
【0599】 **步驟1：6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及4-溴-3-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg，12%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0600】 **步驟2：6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(10 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0601】 **步驟3：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(10 mg，32.5 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(7.1 mg，32.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-

2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(7 mg，48%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(50)



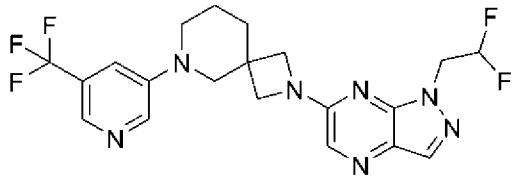
【0602】 **步驟1：6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-4-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg，12%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0603】 **步驟2：6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(10 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0604】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(10

mg，32.5 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(7.1 mg，32.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(8 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.68 (q, J = 5.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(51)

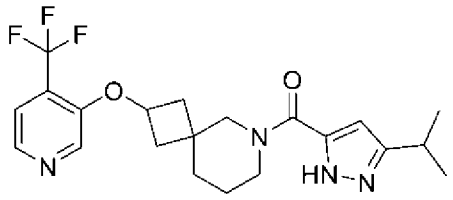


【0605】 **步驟1：6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(65 mg，79%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0606】 **步驟2：6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到粗產物6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0607】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6 6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，97.5 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(21.3 mg，97.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(16 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.06 - 3.81 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

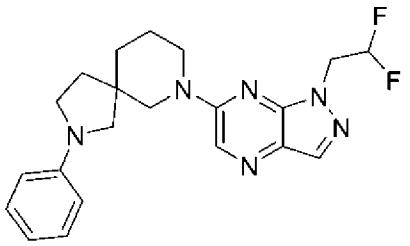
6-[3-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-羰基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(52)



【0608】 按照通用程序G，使用3-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸(12 mg，77.5 μmol，1當量)及2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，62 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-[3-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-羰基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(15 mg，46%，兩種異構物，比率為1:4)。MS *m/z*: 423 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯基-2,7-二氮雜螺

[4.5]癸烷(53)



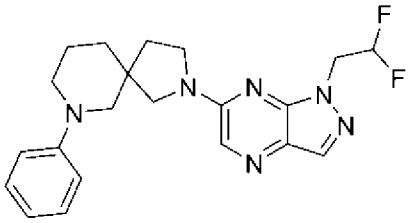
【0609】 **步驟1：2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序F，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(340 mg，1.4 mmol，1當量)及碘苯(557 mg，1.4 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(320 mg，72%)。MS *m/z*: 317 $[M+H]^+$。

【0610】 **步驟2：2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(320 mg)作為起始材料，得到粗產物2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(250 mg)。MS *m/z*: 217 $[M+H]^+$。

【0611】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序A，使用2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(14 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(10 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.31 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92

(ddd, J = 11.6, 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 5H). MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(54)



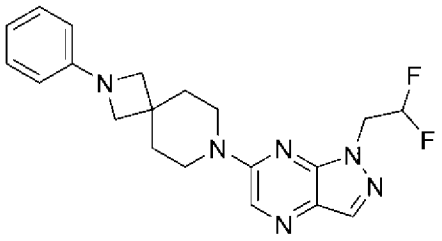
【0612】 步驟1：7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序F，使用2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(340 mg，1.4 mmol，1當量)及碘苯(557 mg，1.4 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(170 mg，38%)。MS *m/z*: 317 $[M+H]^+$。

【0613】 步驟2：7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(160 mg)作為起始材料，得到粗產物7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(140 mg)。MS *m/z*: 217 $[M+H]^+$。

【0614】 步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序A，使用7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(14 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(14 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.75 (tt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0,

3.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.60 - 1.54 (m, 1H). MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(55)



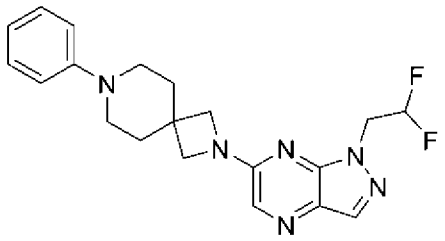
【0615】 **步驟1：2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序F，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(320 mg，1.4 mmol，1當量)及碘苯(557 mg，1.4 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(68 mg，16%)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【0616】 **步驟2：7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(68 mg)作為起始材料，得到粗產物2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 203 $[M+H]^+$。

【0617】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用2-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(13.1 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-苯

基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(10.4 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 4H). MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(56)



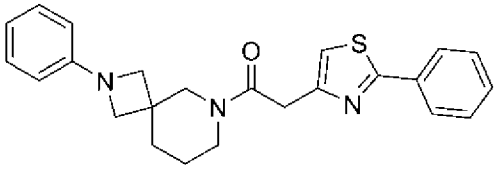
【0618】 **步驟1：7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序F，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(320 mg，1.4 mmol，1當量)及碘苯(557 mg，1.4 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(37 mg，9%)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【0619】 **步驟2：7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(37 mg)作為起始材料，得到粗產物7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg)。MS *m/z*: 203 $[M+H]^+$。

【0620】 **步驟3：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(13.1 mg，55 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(12 mg，55 μmol，1.0當量)作為起始材料，

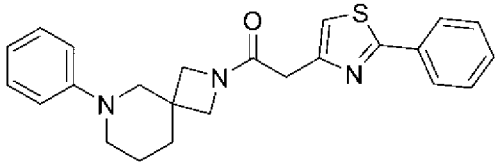
得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-苯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(8 mg，38%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.27 - 3.08 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$。

2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1-{2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基}乙-1-酮(57)



【0621】 按照通用程序G，使用2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(16.3 mg，68.4 μmol，1當量)及2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙酸(15 mg，68.4 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1-{2-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基}乙-1-酮(7 mg，25%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 2H), 3.94 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H). MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1-{6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}乙-1-酮(58)



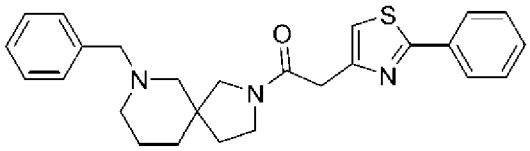
【0622】 **步驟1：6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序F，使用2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(111 mg，491 μmol，1當量)及碘苯(200 mg，982 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(34 mg，23%)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【0623】 **步驟2：6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(34 mg)作為起始材料，得到粗產物6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg)。MS *m/z*: 203 $[M+H]^+$。

【0624】 **步驟3：2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1-{6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}乙-1-酮**：按照通用程序G，使用6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(16.3 mg，68.4 μmol，1當量)及2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙酸(15 mg，68.4 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1-{6-苯基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}乙-1-酮(15 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 3.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 1.78 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 3H). MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

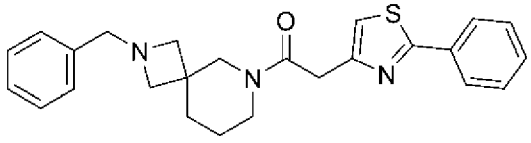
1-{7-苯甲基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基}-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮

(59)



【0625】按照通用程序G，使用7-苯甲基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷(15.8 mg，68.4 μmol，1當量)及2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙酸(15 mg，68.4 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-{7-苯甲基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基}-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮(19 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 6H), 3.77 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.35 (m, 5H), 2.47 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.25 (m, 7H). MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

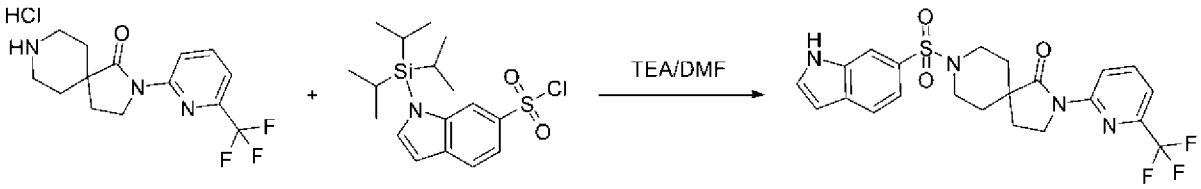
1-{2-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基}-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮(60)



【0626】按照通用程序G，使用2-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷二鹽酸鹽(33 mg，114 μmol，1當量)及2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙酸(25 mg，114 μmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-{2-苯甲基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基}-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-酮(19 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 3.93 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 3.69 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 3.43 (dt, J = 26.8, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dt, J = 28.0, 6.0 Hz, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H).MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

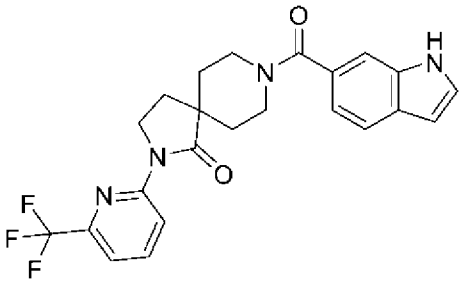
8-((1H-吲哚-6-基)磺醯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]

癸-1-酮(61)



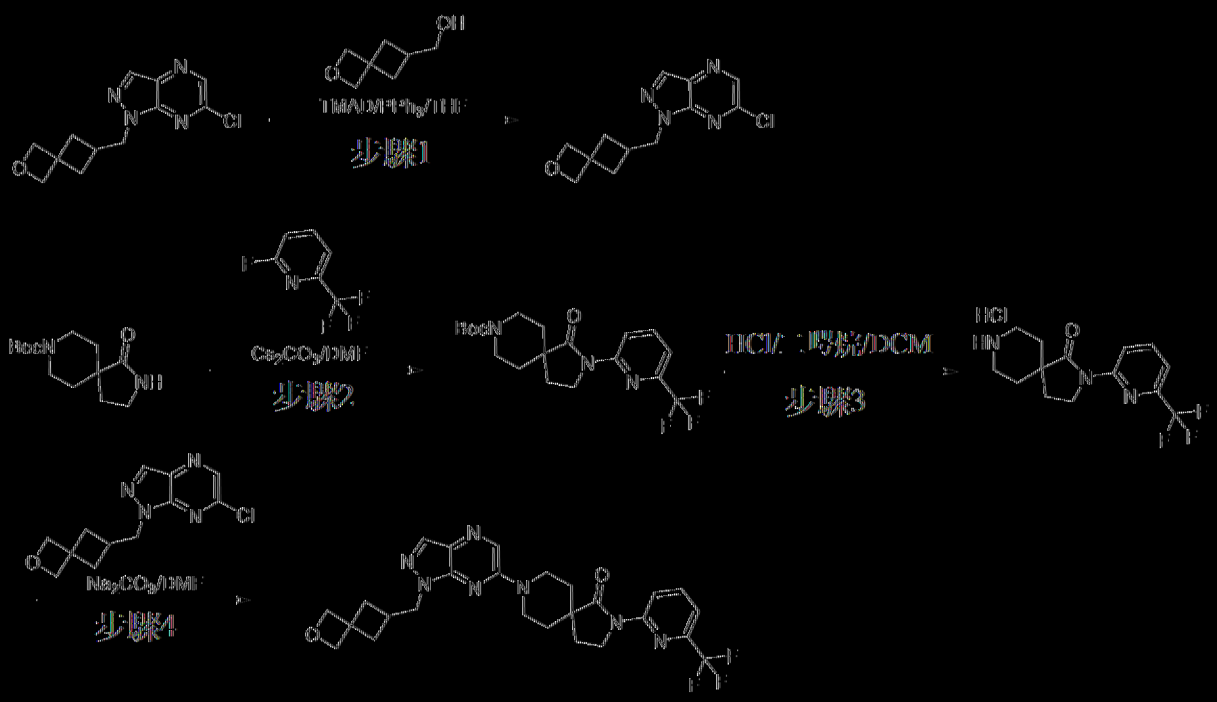
【0627】 在0℃下，向2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60.0 mg，0.200 mmol，1當量)及1-(三異丙基矽烷基)吲哚-6-磺醯氯(82.03 mg，0.220 mmol，1.1當量)於DMF (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (40.57 mg，0.400 mmol，2當量)。將溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3×15 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1:1)溶離，得到產物。產物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析進一步純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；35%至75% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純級份，得到呈白色固體狀之8-((1H-吲哚-6-基)磺醯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(20 mg，10.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.62 - 6.60 (m, *J* = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.67 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 479.1 $[M+H]^+$。

8-(1H-吲哚-6-羰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(62)



【0628】按照通用程序G，使用1H-吲哚-6-甲酸(38.8 mg，0.240 mmol，1.2當量)及2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60.0 mg，0.200 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1H-吲哚-6-羰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(10 mg，10.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H). MS m/z: 443.1 $[M+H]^+$。

8-(1-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(63)



[0629] 步驟1：1-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶：按照通用程序C，使用6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(154.2 mg，0.998 mmol，1當量)及2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲醇(140.7 mg，1.098 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-氯-1-{2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基}吡唑并[3,4-b]吡啶(134.2 mg，50.82%)。LCMS (ES, m/z):265 [M+H]+。

[0630] 步驟2：1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在100℃下加熱1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.180 mmol，1當量)、2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(214.21 mg，1.298 mmol，1.1當量)及Cs_2CO_3 (768.65 mg，2.360 mmol，2當量)於DMF (5 mL)中之混合物隔夜。藉由LCMS監測反應。混合物用水(20 mL)稀釋，且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥，蒸發，且用矽膠管柱純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈無色油狀之1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(220 mg，46%)。

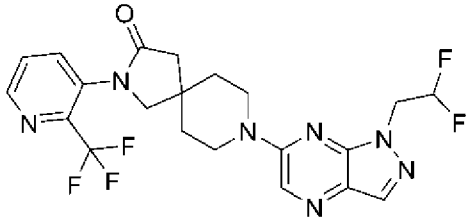
MS *m/z*: 400 $[M-tBu+H]^+$。

【0631】 **步驟3：2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(220 mg，0.551 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(210 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0632】 **步驟4：8-(1-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：在室溫下，向1-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(60 mg，0.227 mmol，1當量)及2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(83.5 mg，0.250 mmol，1.1當量)於DMF (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (48.0 mg，0.454 mmol，2當量)。在100℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3×15 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析進一步純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；35%至75% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純溶離份，得到呈白色固體狀之8-(1-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(20 mg，16.7%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 19.5 Hz, 4H), 4.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 3.0

Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.62 - 2.59 (m, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 528.2 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(64)

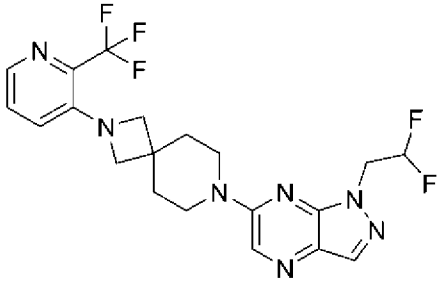


【0633】 步驟1：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(100 mg，457 μmol，1.0當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(87.2 mg，457 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(143 mg，93%)。MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$。

【0634】 步驟2：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序D，使用8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(25 mg，74.3 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(16.8 mg，74.3 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(12 mg，34%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70

(td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 3H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(65)



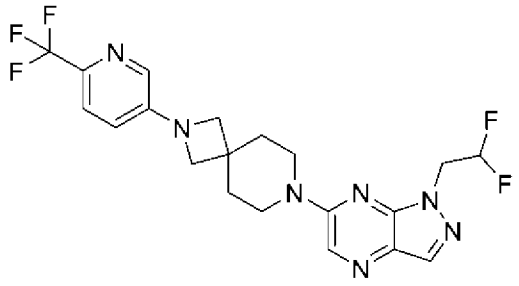
【0635】 **步驟1：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，884 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(193 mg，884 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(314 mg，87%)。MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$。

【0636】 **步驟2：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(314 mg)作為起始材料，得到7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(260 mg)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

【0637】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺

[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(14.4 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(18 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 1.92 - 1.76 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

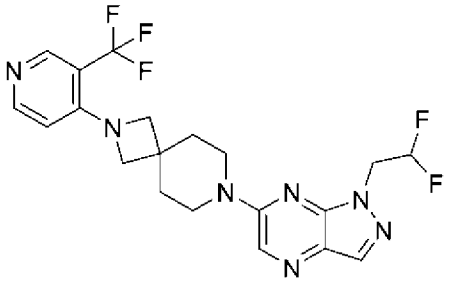
7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(66)



【0638】按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(14.4 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(20 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.70 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 1.99 - 1.77 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

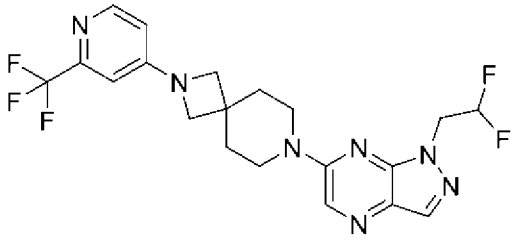
7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-

4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(67)



【0639】按照通用程序D，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及4-溴-3-(三氟甲基)吡啶氫溴酸鹽(26.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(24 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.84 - 3.67 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

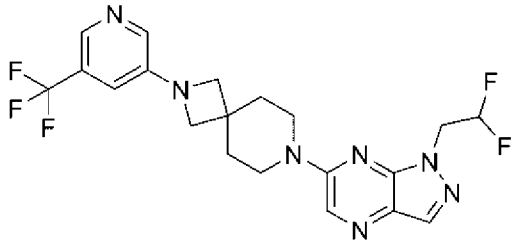
7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(68)



【0640】按照通用程序D，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(19.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(30 mg，76%)。^{1}H

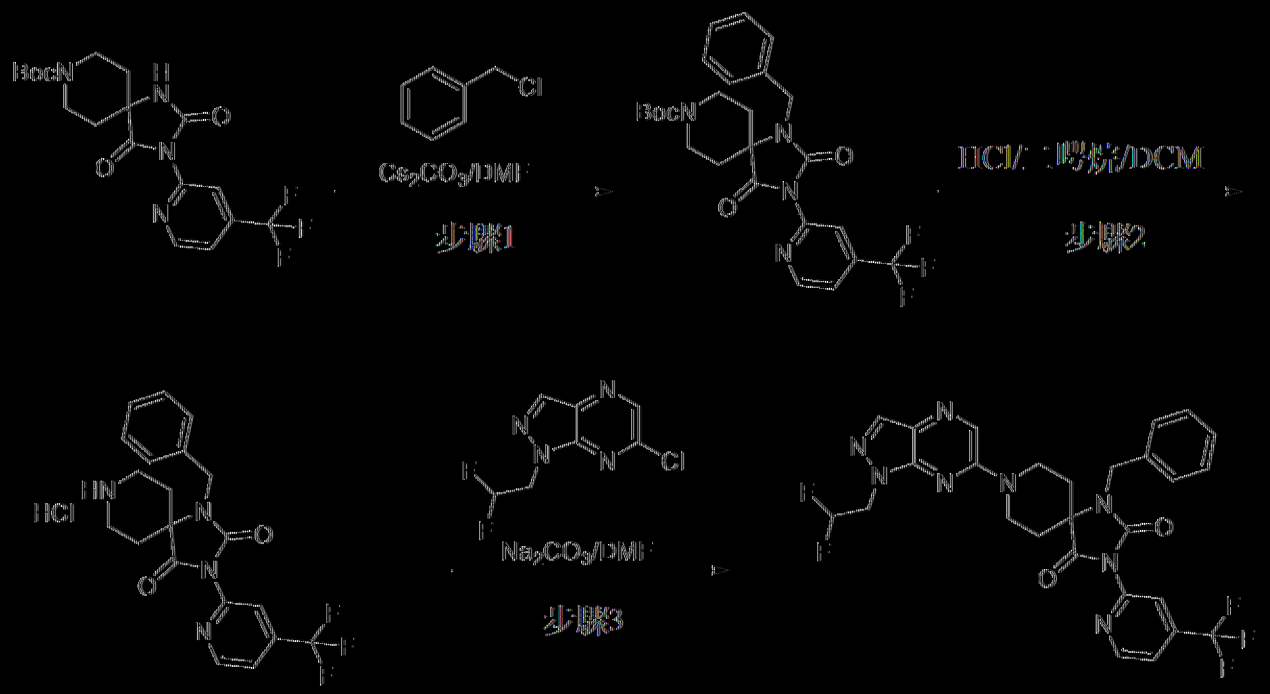
NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(69)



【0641】按照通用程序D，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(19.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(14 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

1-苯甲基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(70)



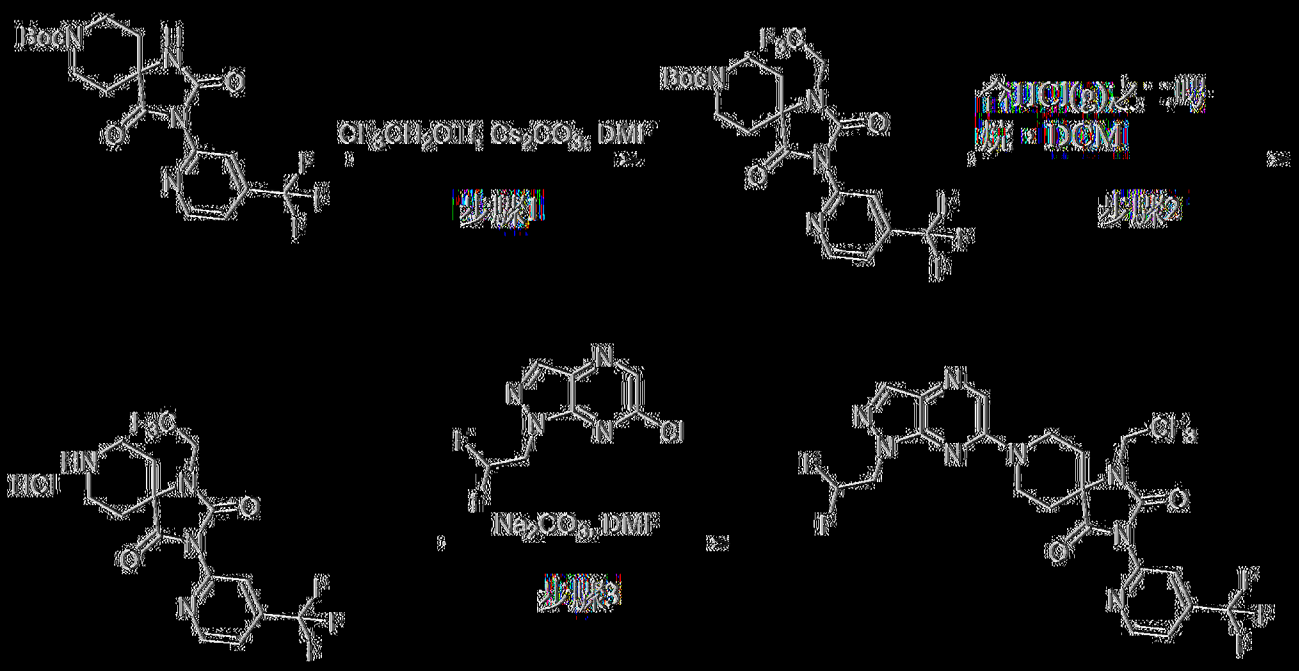
[0642] 步驟1：1-苯甲基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯：在50℃下攪拌2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(80 mg，0.193 mmol，1當量)、氯甲苯(26.88 mg，0.212 mmol，1.1當量)及Cs_2CO_3 (126 mg，0.386 mmol，2當量)於DMF (1 mL)中之溶液1.5 h。所得混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；10%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之1-苯甲基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(60 mg，61.60%)。MS *m/z*: 505 [M+H]$^+$。

[0643] 步驟2：1-苯甲基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-苯甲基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(60 mg，0.119 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-苯甲基-3-(4-

(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(32.6 mg)。MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。

【0644】 **步驟3：1-苯甲基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：在100℃下攪拌1-苯甲基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(32.6 mg，0.074 mmol，1當量)及Na_2CO_3 (15.73 mg，0.148 mmol，2當量)於DMF (1 mL)中之溶液2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3×15 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1:1)溶離，得到產物。產物藉由用以下條件之逆相急驟層析進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；10%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之1-苯甲基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(9.0 mg，20.56%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 6.25 (tt, *J* = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 4H), 4.57 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 4H). MS *m/z*: 587.1 $[M+H]^+$。

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(71)



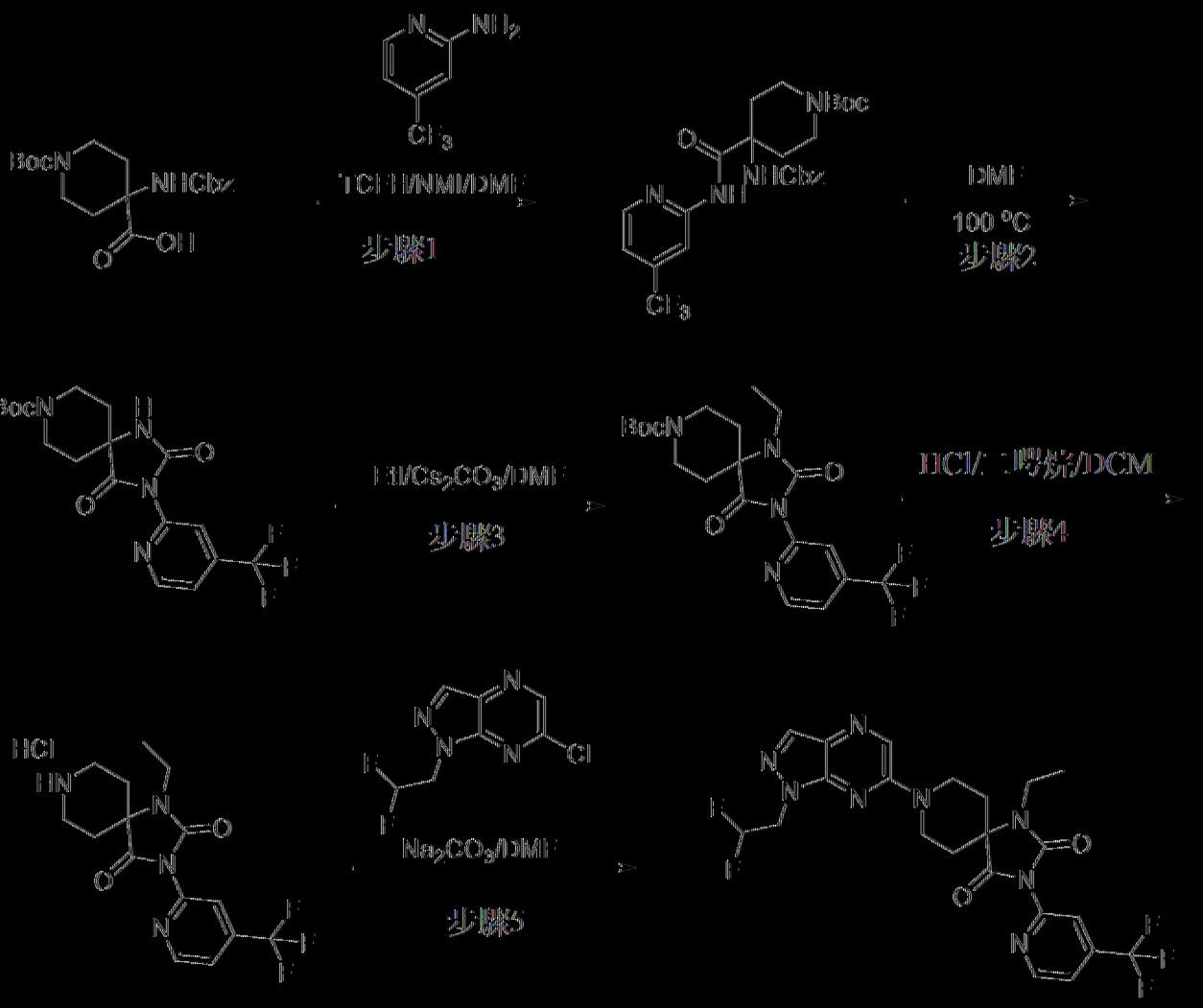
[0645] 步驟1：2,4-二側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在50℃下攪拌2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.193 mmol，1當量)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(53.8 mg，0.232 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (126 mg，0.386 mmol，2當量)於DMF (2 mL)中之溶液1.5 h。所得混合物用EtOAc (30 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EtOAc (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之2,4-二側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，41.74%)。MS *m/z*: 497 [M+H]$^+$。

[0646] 步驟2：1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2,4-二側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，0.081 mmol，1當量)作為起始材料，

得到粗產物1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(27.2 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 397 $[M+H]^+$。

【0647】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：在100℃下攪拌1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(27.2 mg，0.063 mmol，1當量)、6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啉(15.17 mg，0.069 mmol，1.1當量)及Na_2CO_3 (13.37 mg，0.126 mmol，2當量)於DMF (1 mL)中之溶液2 h。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；10%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(9 mg，24.42%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.27 (tt, *J* = 55.3, 4.1 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 4H), 4.19 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 4H). MS *m/z*: 579.1 $[M+H]^+$

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(72)



[0648] 步驟1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：在60℃下攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(1 g，2.643 mmol，1當量)、4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.51 g，3.17 mmol，1.2當量)、TCFH (1.11 g，3.964 mmol，1.5當量)及NMI (0.65 g，7.93 mmol，3當量)於ACN (10 mL)中之溶液隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈無色油狀之4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(450 mg，32.6%)。MS *m/z*: 523 [M+H]+。

[0649] 步驟2：2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三

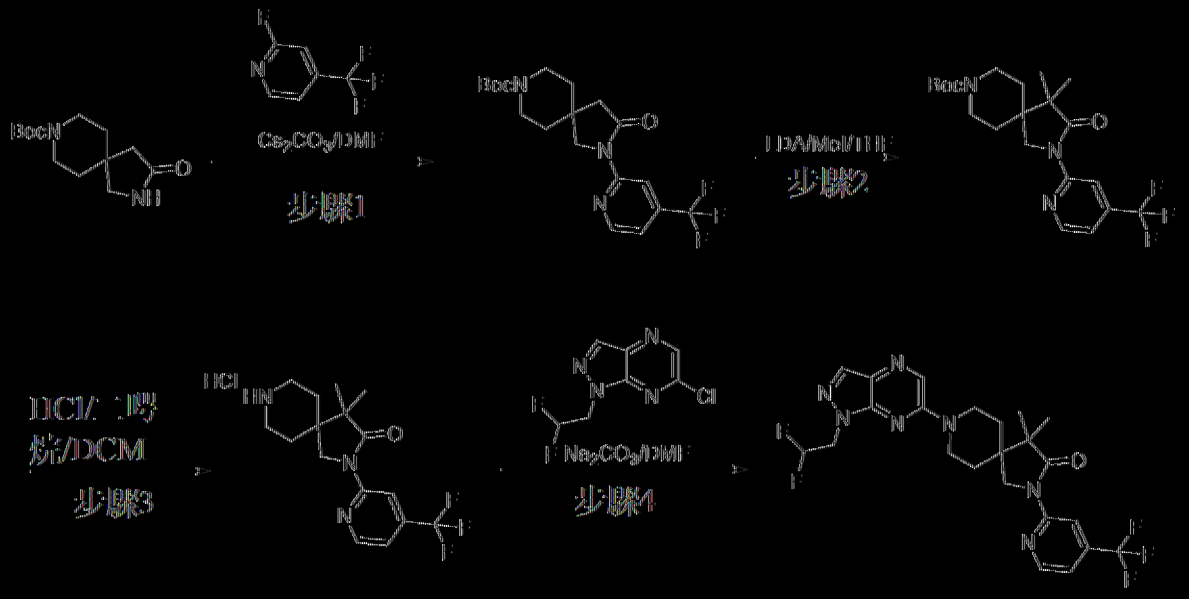
氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在120℃下攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(450 mg，0.861 mmol，1當量)於DMF (5 mL)中之溶液隔夜。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；10%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，70.0%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

【0650】 步驟3：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在50℃攪拌2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.193 mmol，1當量)、碘乙烷(36.13 mg，0.232 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (125.80 mg，0.386 mmol，2當量)於DMF (2 mL)中之溶液1.5 h。所得混合物用EtOAc (30 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈白色固體之1-乙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，70.24%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【0651】 步驟4：1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.136 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(30 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$。

【0652】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：在100℃攪拌1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(27.6 mg，0.073 mmol，1當量)、6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啶(17.56 mg，0.080 mmol，1.1當量)及Na_2CO_3 (15.48 mg，0.146 mmol，2當量)於DMF (1 mL)中之溶液2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3×15 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1:1)溶離，得到產物。產物藉由逆相急驟層析用以下條件進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN於水中，10%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(10.7 mg，27.82%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, 1H), 6.28 (tt, *J* = 55.3, 4.1 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.27-2.08 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。MS *m/z*: 525.1 $[M+H]^+$。

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(73)



[0653] 步驟1：3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯：向3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(500 mg，1.966 mmol，1當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(389.47 mg，2.359 mmol，1.2當量)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (1281.09 mg，3.932 mmol，2當量)。在100℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物16 h。反應物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (25 mL×2)萃取。經合併之有機相用水(40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc:PE = 1:1)純化，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(400 mg，50.94%)。MS *m/z*: 400 [M-tBu+H]$^+$。

[0654] 步驟2：4,4-二甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯：在氮氣氛圍下，在-40℃下，向3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[三級]丁酯(200 mg，0.500 mmol，1當量)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二異丙胺基鋰之溶液(1 M於THF中，1.1 mmol，1.1 mL，2.2當量)。將混合物升溫至環境溫度且攪拌1 h。接著將混合物冷卻至0℃，且添加碘甲

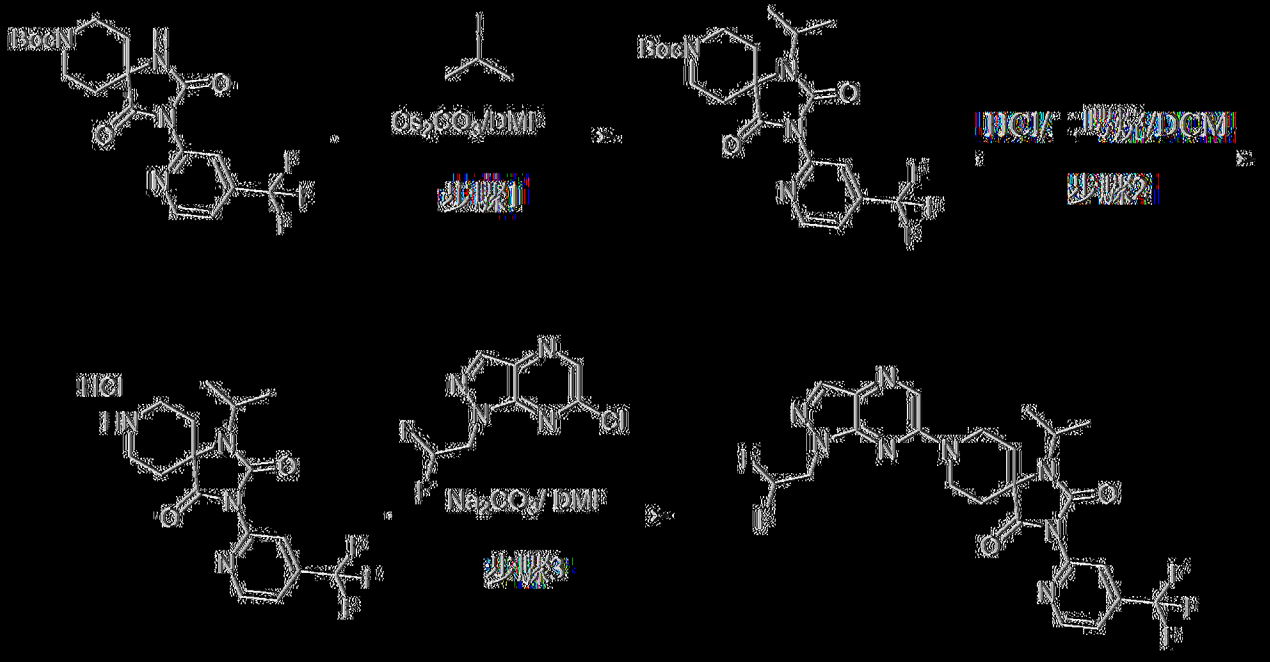
烷(212 mg，1.50 mmol，3當量)。將混合物升溫至環境溫度且攪拌隔夜。混合物用飽和NH_4Cl (水溶液) (5 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL×2)萃取。經合併之有機相用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc:PE = 1:1)純化，得到4,4-二甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，28.1%)。MS *m/z*: 428 $[M-tBu+H]^+$。

【0655】 **步驟3：4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用4,4-二甲基-3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.140 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【0656】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：向4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg，0.110 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啉(28.84 mg，0.132 mmol，1.2當量)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (34.96 mg，0.330 mmol，3當量)。在100℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1:1)溶離，得到產物。產物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析進一步純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；35%至75% B

梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純級份，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(10.7 mg，18.93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 6.60 - 6.26 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 4H), 1.05 (s, 6H). MS *m/z*: 510.2 [M+H]$^+$。

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(74)



[0657] 步驟1：1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[(叔)]酯：在50℃下攪拌2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸[(叔)]酯(80 mg，0.193 mmol，1當量)、2-碘丙烷(39.38 mg，0.232 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (125.80 mg，0.386 mmol，2當量)於DMF (2 mL)中之溶液1.5 h。所得混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。經合併之有機層用水(3×10

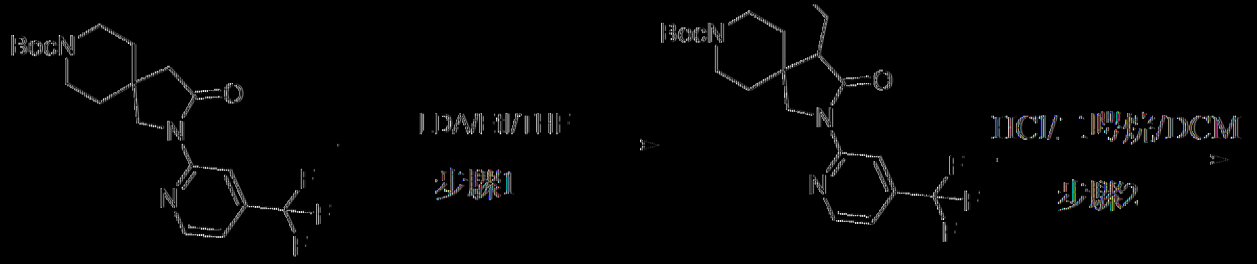
mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(35 mg，39.72%)。MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$。

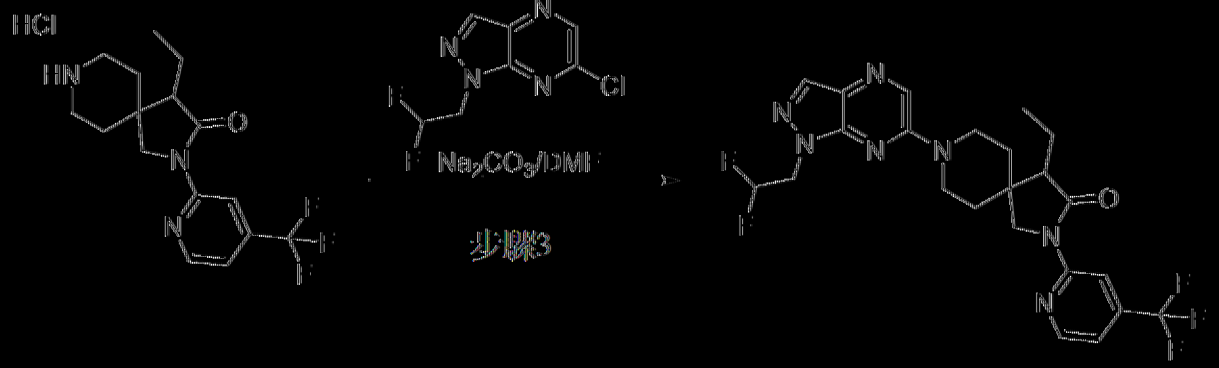
【0658】 **步驟2：1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(35 mg，0.077 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(22.0 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 357$[M+H]^+$。

【0659】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：在100℃下攪拌1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(22.0 mg，0.056 mmol，1當量)及Na_2CO_3 (11.90 mg，0.112 mmol，2當量)於DMF (1 mL)中之溶液2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1:1)溶離，得到產物。產物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析進一步純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；35%至75% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。此產生呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-異丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(5 mg，15.72%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.85 (d, *J* =

5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.28 (tt, *J* = 55.4, 4.0 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS *m/z*: 539.2 [M+H]+

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-乙基-2-(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(75)





[0660] 步驟1：4-乙基-3-側氧基-2-(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，在-40℃下，向3-側氧基-2-(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.500 mmol，1當量)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二異丙胺基鋰之溶液(1 M於THF中，0.55 mmol，0.550 mL，1.1當量)。將混合物升溫至環境溫度且攪拌1 h。接著將混合物冷卻至0℃且添加碘乙烷(117 mg，0.750 mmol，1.50當量)。將混合物升溫至環境溫度且攪拌隔夜。混合物用飽和NH4Cl (水溶液) (5 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL×2)萃

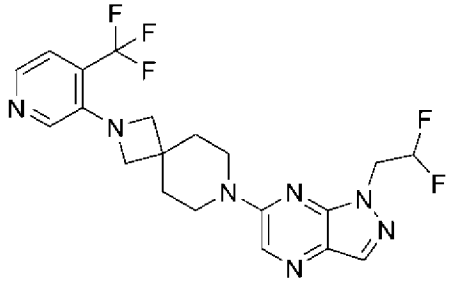
取。經合併之有機相用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc:PE = 1:1)純化，得到4-乙基-3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，46.8%)。MS *m/z*: 428 $[M-tBu+H]^+$。

【0661】 步驟2：4-乙基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用4-乙基-3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.140 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物4-乙基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【0662】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-4-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：向4-乙基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，0.137 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啉(36.05 mg，0.164 mmol，1.2當量)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3(43.70 mg，0.411 mmol，3當量)。在100℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析進一步純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；35%至75% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純級份，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-4-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，42.33%)。^1H NMR

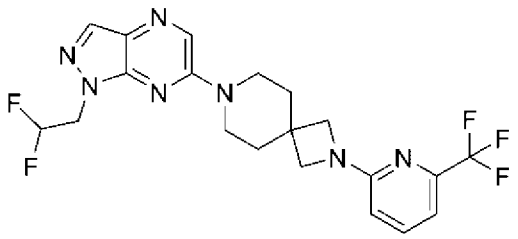
(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.71 - 8.63 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 6.60 - 6.25 (m, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 2H), 4.40 - 4.17 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.2, 3.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 4H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).MS *m/z*: 510.2 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(76)



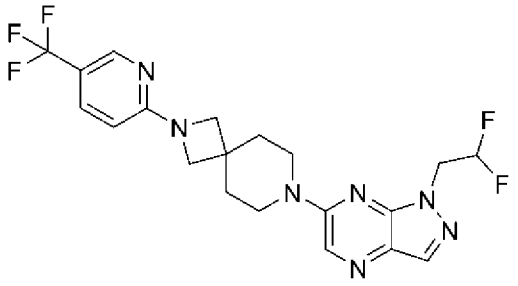
【0663】按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及3-氟-4-(三氟甲基)吡啶(14.4 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(16 mg，41%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.86 - 3.73 (m, 4H), 1.94 - 1.83 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(77)



【0664】按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(19.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(22 mg，41%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 1.86 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

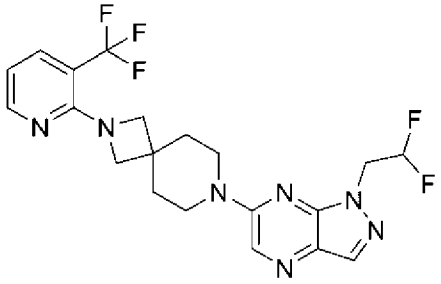
6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(78)



【0665】按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(19.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(24 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.37 (dt, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H),

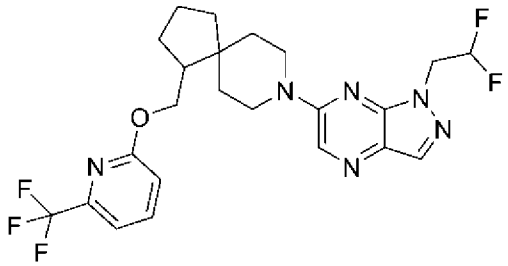
8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.70 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(79)



【0666】按照通用程序A，使用7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(30 mg，87 μmol，1.0當量)及2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(19.7 mg，87 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(23 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷(80)



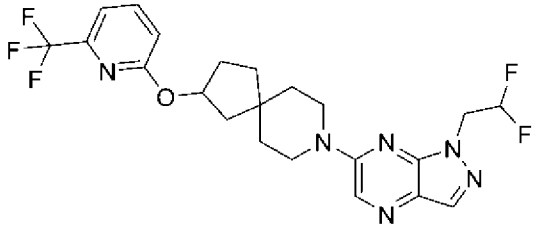
【0667】 **步驟1：1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用1-(羥基甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(41.9 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(16 mg，21%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

【0668】 **步驟2：1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(16 mg)作為起始材料，得到1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(16 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【0669】 **步驟3：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(10 mg，46 μmol，1.0當量)及1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(16 mg，46 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(15 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H),

4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 9.1, 4.6 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.04 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷(81)



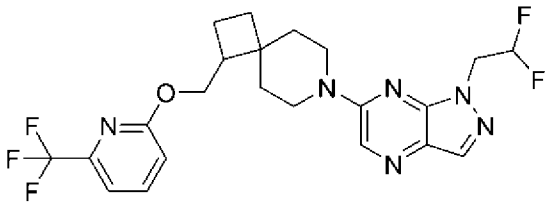
【0670】 **步驟1：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，196 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(44.3 mg，196 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(15 mg，19%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【0671】 **步驟2：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(15 mg)作為起始材料，得到2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(15 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【0672】 **步驟3：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序

A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(13.6 mg，62.4 μmol，1.0當量)及2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(15 mg，62.4 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷(15 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.2, 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.51 (m, 6H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(82)



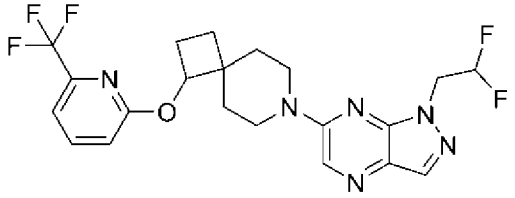
【0673】 **步驟1：1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用1-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，184 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(41.6 mg，184 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(42 mg，57%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【0674】 **步驟2：1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧

基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(42 mg)作為起始材料，得到1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(42 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【0675】 步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(13.6 mg，62.4 μmol，1.0當量)及1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(21 mg，62.4 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(20 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.9, 8.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (td, J = 12.8, 12.1, 4.0 Hz, 1H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(83)



【0676】 步驟1：1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-

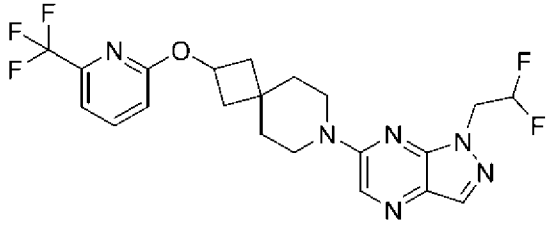
7-甲酸三級丁酯(50 mg，207 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(46.8 mg，207 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(27 mg，34%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0677】 **步驟2：1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(27 mg)作為起始材料，得到1-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(27 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0678】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(18.3 mg，83.6 μmol，1.0當量)及1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(27 mg，93.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(29 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 37.4, 13.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-

2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(84)



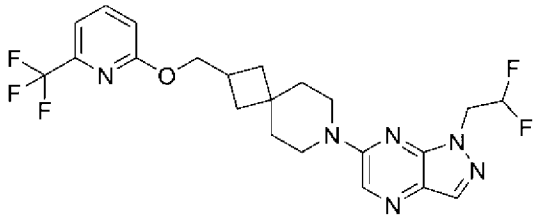
【0679】 **步驟1：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，207 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(46.8 mg，207 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(51 mg，64%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0680】 **步驟2：2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(51 mg)作為起始材料，得到2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(51 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0681】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(17.6 mg，80.5 μmol，1.0當量)及2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(26 mg，80.5 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(28 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz,

1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.20 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 7.4, 2.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(85)



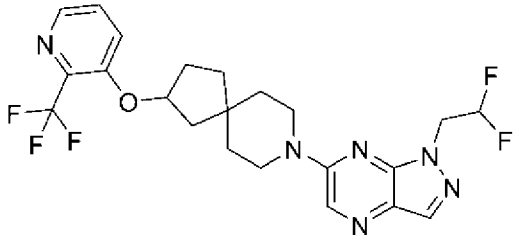
【0682】 **步驟1：2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，196 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(44.3 mg，196 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(57 mg，73%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【0683】 **步驟2：2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(57 mg)作為起始材料，得到2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(57 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【0684】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(18.8 mg，86.1 μmol，1.0當量)及2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺

[3.5]壬烷鹽酸鹽(29 mg，86.1 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(29 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.75 (ddd, J = 15.6, 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷(86)



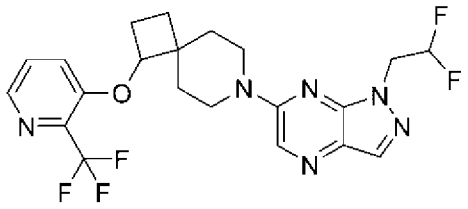
【0685】 **步驟1：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，196 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(32.3 mg，196 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(51 mg，65%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【0686】 **步驟2：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(51 mg)作為起始材料，得到2-{[2-(三氟

甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(51 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【0687】 步驟3：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(17.8 mg，81.7 μmol，1.0當量)及2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(27.5 mg，81.7 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-8-氮雜螺[4.5]癸烷(23 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.13 (dq, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.15 (dtd, J = 14.1, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.50 (m, 8H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(87)



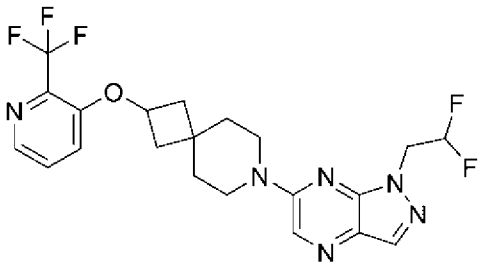
【0688】 步驟1：1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，207 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(34.2 mg，207 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(78 mg，

97%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0689】 步驟2：1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(78 mg)作為起始材料，得到1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(75 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0690】 步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(28.4 mg，130 μmol，1.0當量)及1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(42 mg，130 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(36 mg，59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 13.2, 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 13.2, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.71 (m, 6H), 1.60 (dt, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(88)



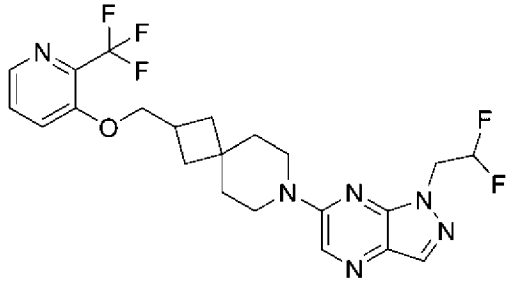
【0691】 **步驟1：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，207 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(34.2 mg，207 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(68 mg，85%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【0692】 **步驟2：2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(68 mg)作為起始材料，得到2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【0693】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(19.6 mg，89.8 μmol，1.0當量)及2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(29 mg，89.8 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-7-氮雜螺[3.5]壬烷(34 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8

Hz, 1H), 5.02 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(89)



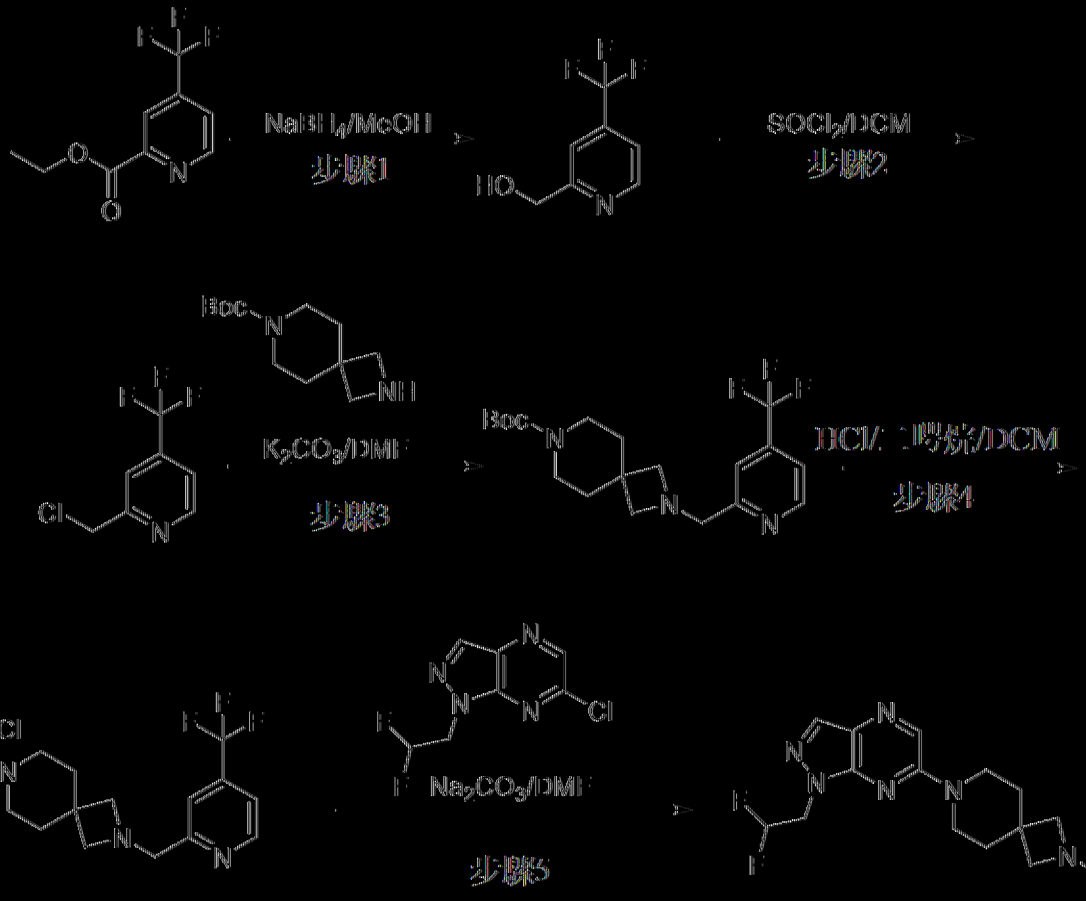
【0694】 **步驟1：2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，196 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(32.3 mg，196 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(65 mg，83%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【0695】 **步驟2：2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【0696】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(16.2 mg，74.2 μmol，1.0當量)及2-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺

[3.5]壬烷鹽酸鹽(25 mg，74.2 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-({[2-(二氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(27 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.79 (tt, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 12.5, 7.4, 3.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H). MS *m/z*: 483 [M+H]$^+$。

1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(二氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(90)



[0697] 步驟1：(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)甲醇：在0℃下，向4-(二

氟甲基)吡啶-2-甲酸乙酯(300 mg，1.37 mmol，1當量)於MeOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (103 mg，2.74 mmol，2當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。反應物在0℃下藉由添加飽和NH_4Cl (水溶液) (2 mL)淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈無色油狀之[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(200 mg，82.5%)。MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$。

【0698】 步驟2：2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶：在0℃下，向[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(100 mg，0.565 mmol，1當量)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加$SOCl_2$ (335 mg，2.82 mmol，5當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離，得到呈無色油狀之2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶(80 mg，72.4%)。MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$。

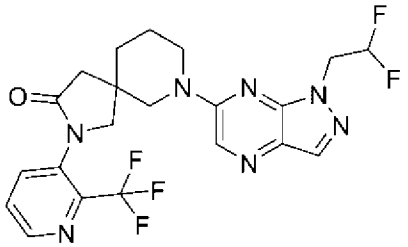
【0699】 步驟3：2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序A，使用2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶(70 mg，0.358 mmol，1當量)及2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(89.0 mg，0.394 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(70 mg，50.7%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0700】 步驟4：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(60 mg，0.156 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜

螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(60 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 322 $[M+H]^+$。

【0701】 步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡：在室溫下，向2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(60 mg，0.186 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啡(40.7 mg，0.186 mmol，1當量)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (59.8 mg，0.558 mmol，3當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，矽膠；移動相，MeCN/水；10%至50%梯度，20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈灰白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(64.6 mg，74.0%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.59-6.27 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H). MS *m/z*: 468.2 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(91)



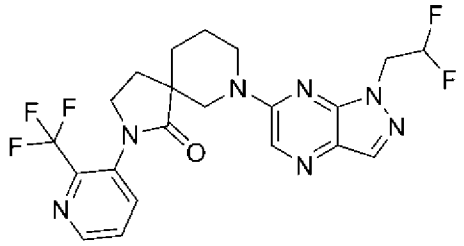
【0702】 **步驟1：3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，197 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(32.5 mg，197 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(60 mg，76%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0703】 **步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0704】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(19.5 mg，89.4 μmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(30 mg，89.4 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(29 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 55.0, 4.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (dt, J = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.72 -1.68 (m, 2H). MS

m/z: 482 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(92)



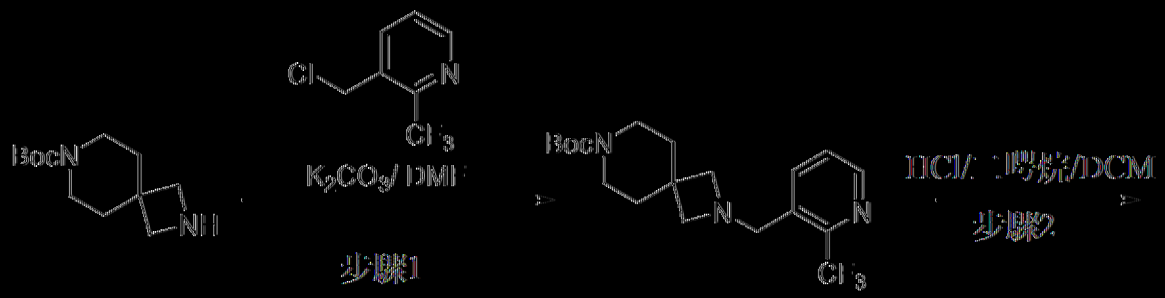
【0705】 **步驟1：1-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，197 μmol，1.0當量)及3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(32.5 mg，197 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(42 mg，53%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0706】 **步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(42 mg)作為起始材料，得到2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(34 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0707】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(22.8 mg，104 μmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(35 mg，104 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-

基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(42 mg，84%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 3H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.14 (ddd, J = 12.8, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 3H), 1.82 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.57 (m, 2H). MS *m/z*: 482 [M+H]$^+$。

1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(93)



[0708] 步驟1：2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[級]酯：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[級]酯(90.0 mg，0.398 mmol，1.00當量)及3-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(93.33 mg，0.478 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[

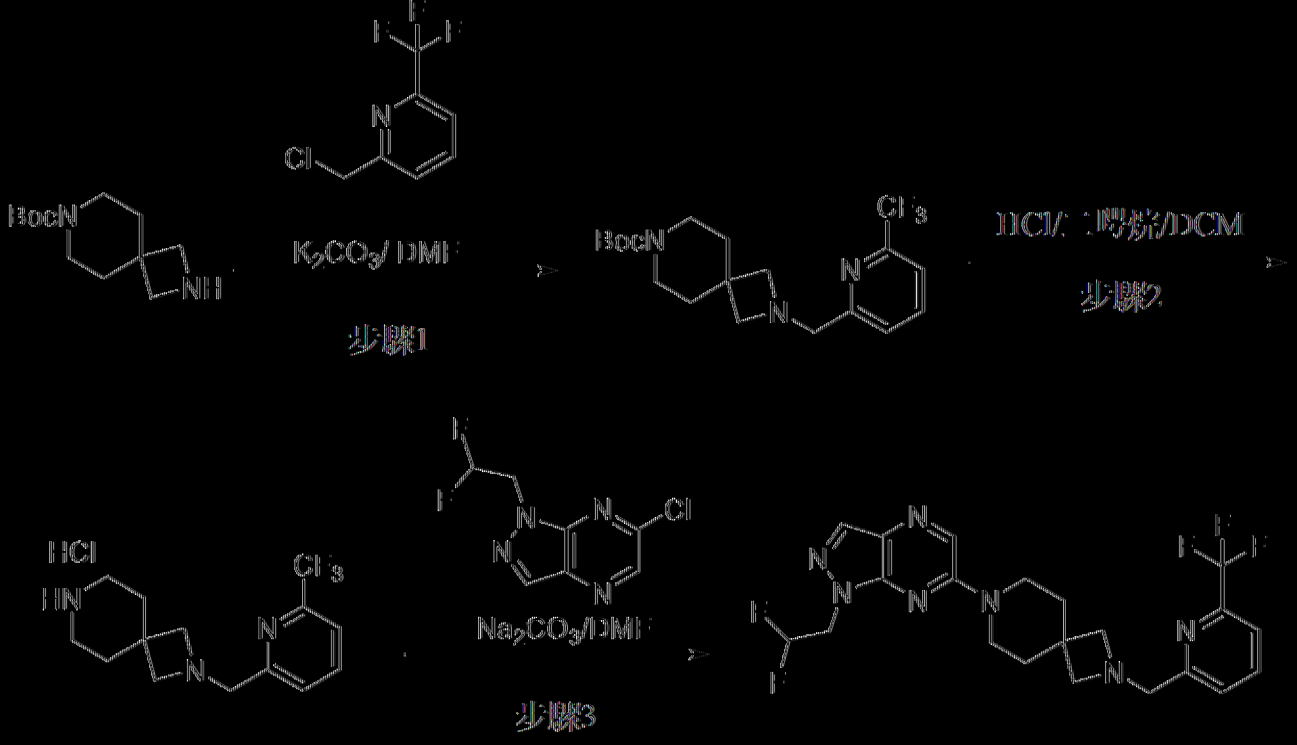
級丁酯(60.0 mg，39.15%)。MS *m/z*: 330 $[M-tBu+H]^+$。

【0709】 **步驟2：2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(60.0 mg，0.156 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0710】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡**：在室溫下，向2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg，0.156 mmol，1.00當量)加入於DMF (1.00 mL)中之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(44.7 mg，0.175 mmol，1.12當量)及Na_2CO_3 (55.72 mg，0.525 mmol，3.00當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；5%至100% B梯度，15 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純級份，得到呈黃色半固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(18 mg，24.6%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 1H), 6.61-6.27 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.10 (s, 4H), 1.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]

基-7-基)-10H-吡啶并[3,4-b]吡啡(94)



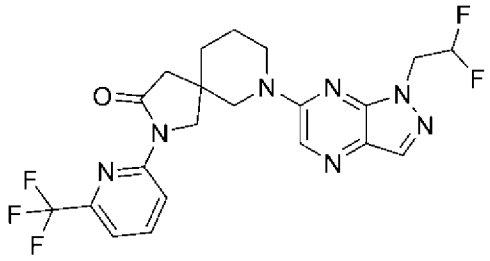
[0711] 步驟1：2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯：按照通用程序A，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯(120 mg，0.530 mmol，1.00當量)及2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(124.43 mg，0.636 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯(100 mg，48.93%)。MS *m/z*: 330 [M-tBu+H]$^+$。

[0712] 步驟2：2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷：按照通用程序B，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸[三級]丁酯(100 mg，0.259 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到粗產物2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(90.0 mg)。MS *m/z*: 286 [M+H]$^+$。

[0713] 步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-10H-吡啶并[3,4-b]吡啡：在室溫下，向

2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50.0 mg，0.155 mmol，1.00當量)加入於DMF (1.00 mL)中之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(33.97 mg，0.155 mmol，1.00當量)及Na_2CO_3 (49.41 mg，0.465 mmol，3.00當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。所得混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由用以下條件之逆相Combi-flash層析純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；5%至100% B梯度，15 min；偵測器：UV 254/220 nm)。真空濃縮純級份，得到呈灰白色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((6-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(29 mg，37.61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64-6.12 (m, -1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.80 (s, 4H). MS m/z: 468.2 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(95)



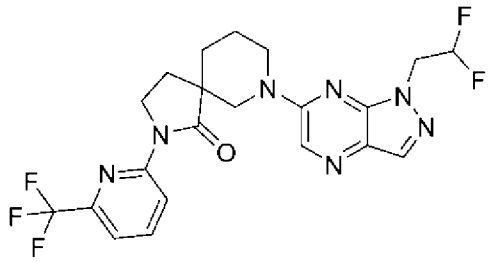
【0714】 步驟1：3-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序D，使用3-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，393 μmol，1.0當量)及2-溴-6-

(三氟甲基)吡啶(88.9 mg，393 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(144 mg，92%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0715】 步驟2：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(142 mg)作為起始材料，得到2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(110 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0716】 步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)及2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(23 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(22 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 6.33 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.53 (tdd, J = 15.0, 7.4, 4.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(96)



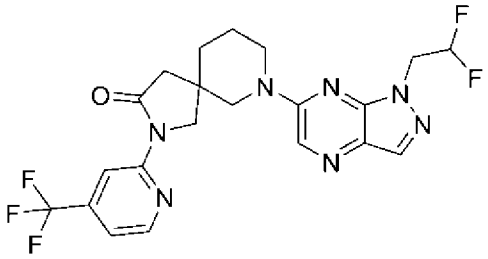
【0717】 **步驟1：1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，393 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(88.9 mg，393 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(45 mg，29%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0718】 **步驟2：2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(45 mg)作為起始材料，得到2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0719】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)及2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(23 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(22 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (tdd, J =

15.1, 3.9, 1.8 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.25 (ddd, J = 13.9, 11.5, 2.9 Hz, 2H), 2.07 (ddd, J = 12.8, 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (q, J = 12.0 Hz, 1H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(97)



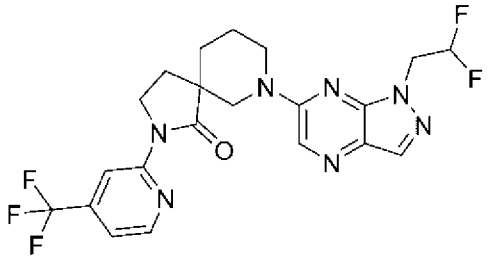
【0720】 **步驟1：3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用3-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，393 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(88.9 mg，393 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(92 mg，59%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0721】 **步驟2：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(92 mg)作為起始材料，得到2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0722】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6

μmol，1.0當量)及2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(23 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(18 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (tt, J = 55.0, 4.0 Hz, 1H), 4.51 (tdd, J = 14.9, 8.6, 4.0 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.69 (p, J = 5.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(98)



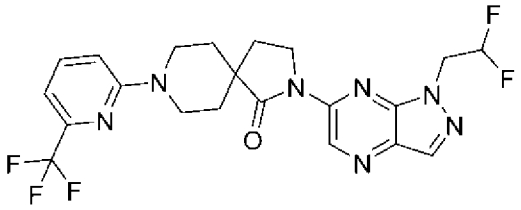
【0723】 **步驟1：1-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，393 μmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(88.9 mg，393 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(76 mg，48%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【0724】 **步驟2：2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-

2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯(76 mg)作為起始材料，得到2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0725】 **步驟3：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序A，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15 mg，68.6 μmol，1.0當量)及2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(23 mg，68.6 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(17 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.39 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 2H), 4.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 2.07 (ddd, J = 12.8, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (ddt, J = 27.3, 12.9, 3.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 1H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(99)

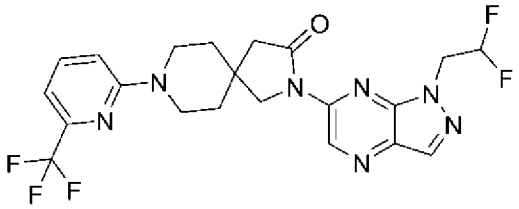


【0726】 **步驟1：1-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg，524 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(119

mg，524 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(109 mg，69%)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0727】 步驟2：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序D，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(25 mg，114 μmol，1.2當量)及8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(28.5 mg，95.3 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(34 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.25 (dt, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J = 13.9, 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 13.2, 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100)

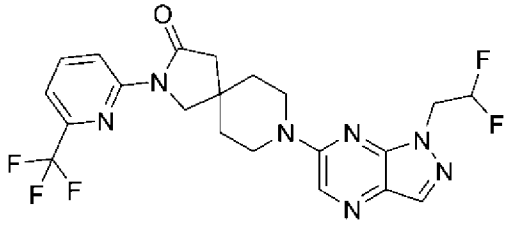


【0728】 步驟1：1-側氧基-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序A，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，524 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(119 mg，524 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[6-(三氟

甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(81 mg，51%)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【0729】 步驟2：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序D，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(25 mg，114 μmol，1.2當量)及8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.5 mg，95.3 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(32 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.51 (tt, J = 54.6, 3.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 13.6, 5.0 Hz, 2H), 3.49 (dt, J = 13.1, 6.1 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.73 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

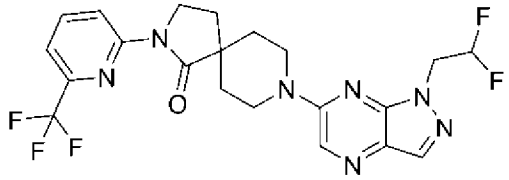
8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(101)



【0730】 按照通用程序D，使用8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(25 mg，74.3 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(16.8 mg，74.3 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-

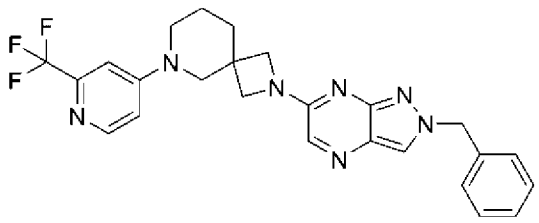
基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.54 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.07 (dt, J = 13.9, 4.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (ddd, J = 13.3, 8.6, 4.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(102)



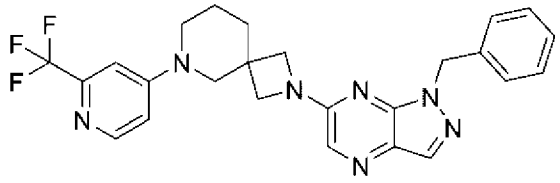
【0731】按照通用程序D，使用8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(25 mg，74.3 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(16.8 mg，74.3 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(30 mg，84%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.56 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.7, 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H, 與水峰重疊), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.3, 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

2-{2-苯甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(103)



【0732】 按照通用程序A，使用2-苯甲基-6-氯-2H-吡唑并[3,4-b]吡啡(15.9 mg，65 μmol，1.0當量)及6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，65 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{2-苯甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(20 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H). MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

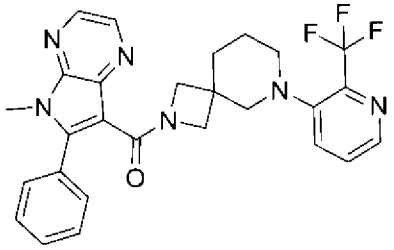
2-{1-苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(104)



【0733】 按照通用程序A，使用1-苯甲基-6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(20 mg，82 μmol，1.0當量)及6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(25.2 mg，82 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{1-苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(15 mg，38%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 6H), 7.13 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 4H), 3.65

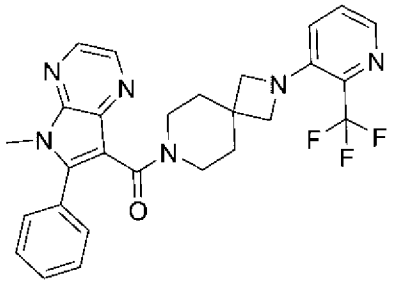
(s, 2H), 3.38 (t, J = 5.4 Hz, 5H), 1.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

2-{5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-羰基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(105)



【0734】 按照通用程序G，使用5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲酸(9.05 mg，36 μmol，1.0當量) 6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(11 mg，36 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-{5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-羰基}-6-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷(11 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 4H). MS *m/z*: 507 $[M+H]^+$。

5-甲基-6-苯基-N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲醯胺(106)

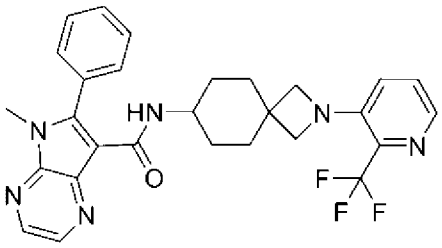


【0735】 **步驟1：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(50 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(70 mg，85%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0736】 **步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【0737】 **步驟3：5-甲基-6-苯基-N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲醯胺**：按照通用程序G，使用5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲酸(16.5 mg，65 μmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(20 mg，65 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-{5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-羰基}-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(12 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 5H), 7.45 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 1.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H). MS *m/z*: 507 $[M+H]^+$。

5-甲基-6-苯基-N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲醯胺(107)



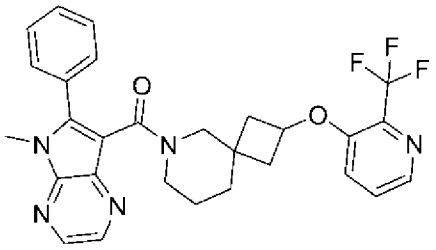
【0738】 **步驟1：N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}胺基甲酸三級丁酯**：按照通用程序D，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(53 mg，221 μmol，1.0當量)及3-溴-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，221 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}胺基甲酸三級丁酯(57 mg，67%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0739】 **步驟2：2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}胺基甲酸三級丁酯(57 mg)作為起始材料，得到2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【0740】 **步驟3：5-甲基-6-苯基-N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲醯胺**：按照通用程序G，使用5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲酸(15.7 mg，62 μmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺鹽酸鹽(20 mg，62.2 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之5-甲基-6-苯基-N-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡啡-7-甲醯胺(28 mg，87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 5H), 7.46 (t, J = 4.0 Hz,

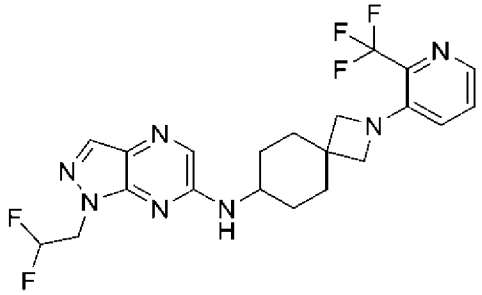
1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 2H).MS *m/z*: 521 $[M+H]^+$。

6-{5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡咁-7-羰基}-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(108)



【0741】按照通用程序G，使用5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡咁-7-甲酸(20 mg，79 μmol，1.0當量)及2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(25.5 mg，79 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-{5-甲基-6-苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡咁-7-羰基}-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-6-氮雜螺[3.5]壬烷(5.2 mg，13%)。MS *m/z*: 522 $[M+H]^+$。

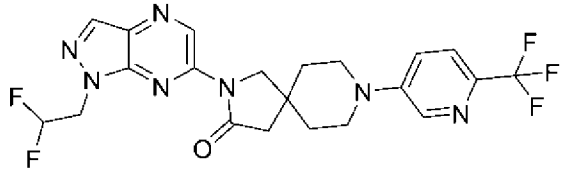
實例109：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡咁-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺



【0742】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(7 mg，12%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 4.3

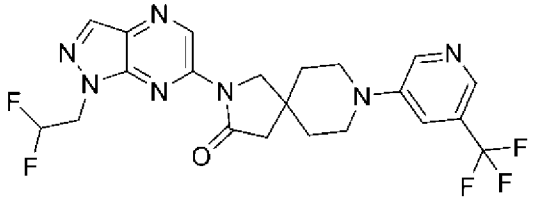
Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.96 (td, J = 11.9, 10.4, 4.6 Hz, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例110：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



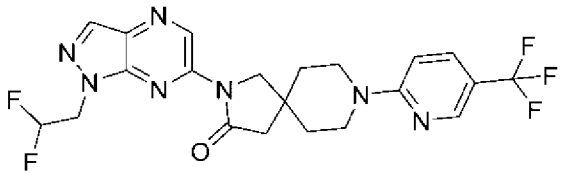
【0743】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，39%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.61 (dt, J = 13.4, 5.1 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 4.7, 3.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例111：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



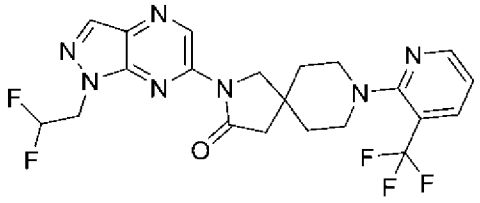
【0744】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(5 mg，19%)。MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例112：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



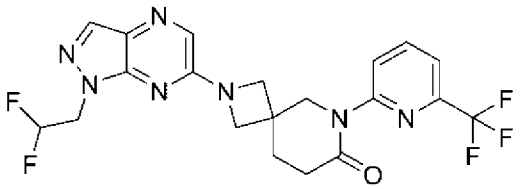
【0745】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.39 (m, 1H), 4.88 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (dt, J = 13.6, 5.0 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 13.0, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.73 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例113：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



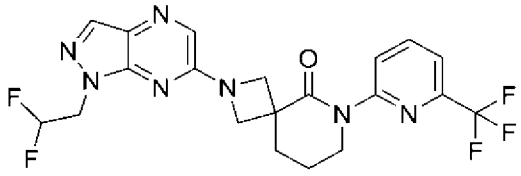
【0746】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，39%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 54.6, 3.7 Hz, 1H), 4.90 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.19 (ddd, J = 12.5, 7.8, 3.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.83 (dq, J = 16.4, 7.2, 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例114：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-7-酮



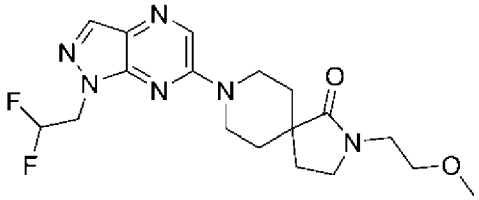
【0747】按照通用程序D，得到呈無色油狀之所需產物(28 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.13 - 4.11 (m, 6H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例115：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-5-酮



【0748】按照通用程序D，得到呈灰白色固體狀之所需產物(29 mg，84%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 7.7, 4.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

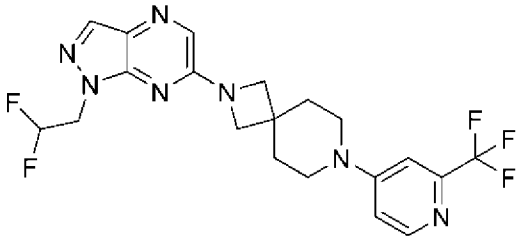
實例116：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0749】按照通用程序E，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，

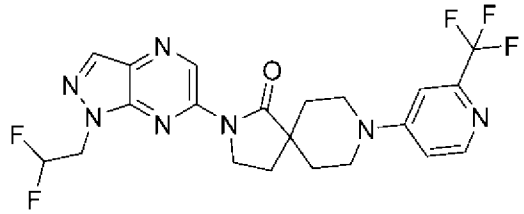
58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.39 (dt, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.28 (ddd, J = 14.0, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.70 (ddd, J = 13.4, 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

實例117：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0750】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(17 mg，43%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.8, 3.7 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.51 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 4H), 1.85 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

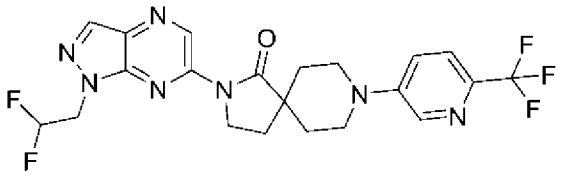
實例118：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0751】按照通用程序D，得到呈灰白色固體狀之所需產物(10

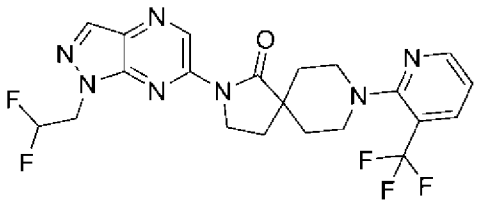
mg，31%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.83 (td, J = 12.5, 11.3, 4.1 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例119：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0752】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(19 mg，59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 13.3, 4.1 Hz, 2H), 3.15 (ddd, J = 13.5, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (ddd, J = 13.3, 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

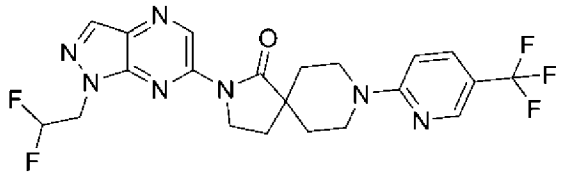
實例120：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0753】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17 mg，

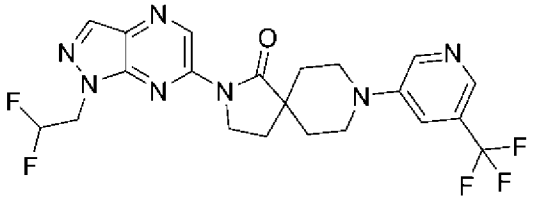
53%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 2H), 3.09 (td, J = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 1.96 (td, J = 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 14.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例121：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0754】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，77%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.38 (m, 1H), 4.89 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.34 (dt, J = 13.9, 4.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

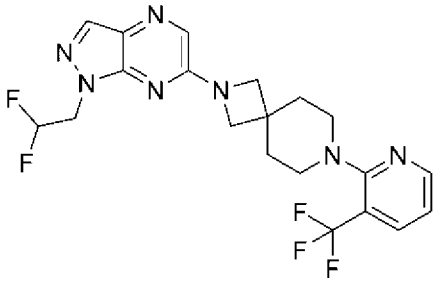
實例122：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0755】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(7 mg，22%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.8 Hz,

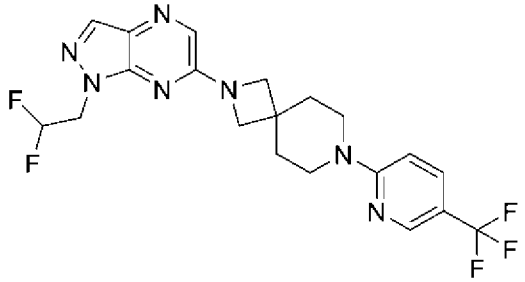
1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.66 - 6.40 (m, 1H), 4.89 (td, J = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例123：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0756】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.59 - 6.31 (m, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

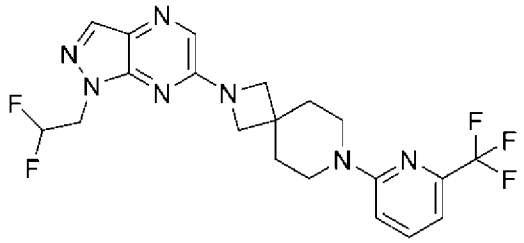
實例124：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0757】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H),

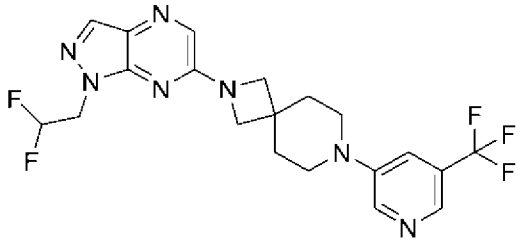
6.44 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.69 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 4H), 1.83 (t, J = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例125：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



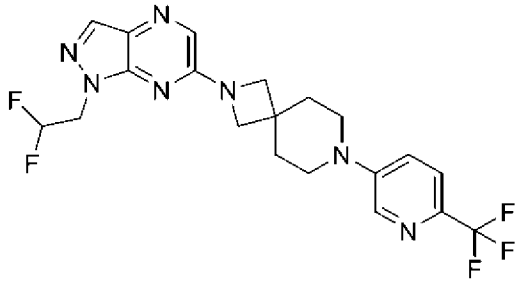
【0758】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.30 (m, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.66 - 3.60 (m, 4H), 1.84 (t, J = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例126：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



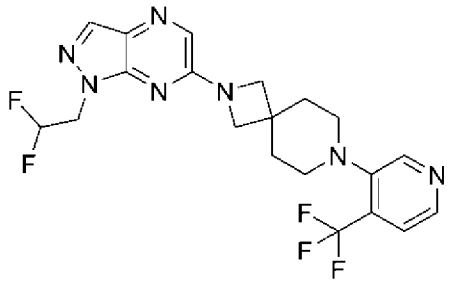
【0759】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例127：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



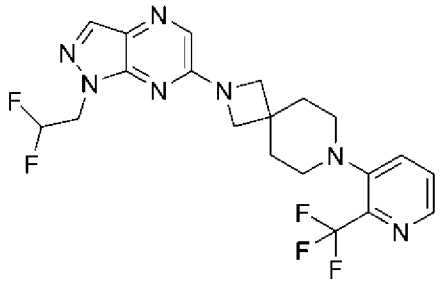
【0760】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(27 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 1.93 - 1.81 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例128：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



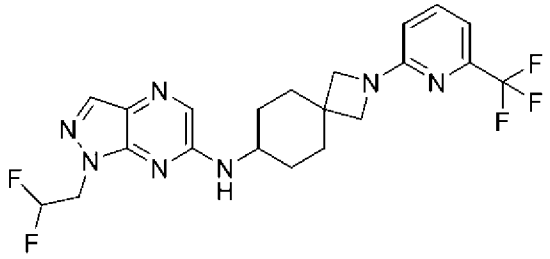
【0761】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.31 (m, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.00 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.94 (t, J = 5.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例129：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



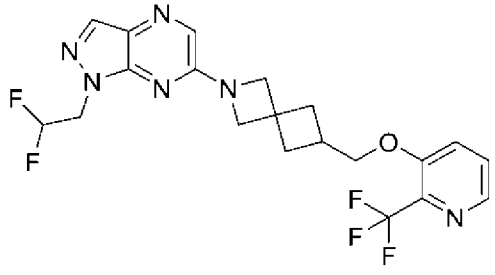
【0762】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.31 (m, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 2.90 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.94 (t, J = 5.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例130：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺



【0763】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(1.8 mg，4%)。MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

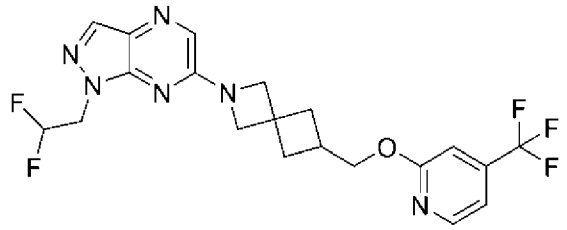
實例131：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-({[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷



【0764】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，24%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H),

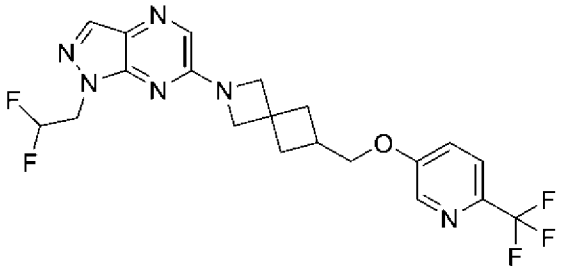
8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (dq, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例132：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-({[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷



【0765】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5 mg，12%)。MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

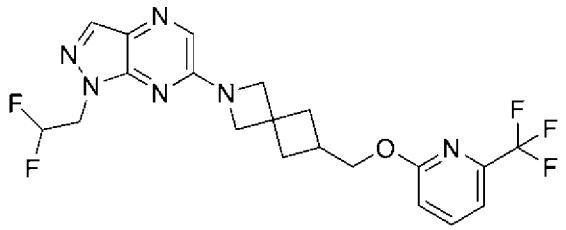
實例133：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷



【0766】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，19%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.33 (m, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

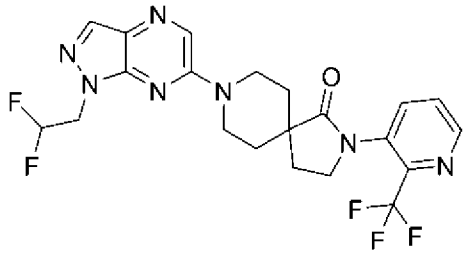
實例134：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-({[6-(三氟

甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷



【0767】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.3, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

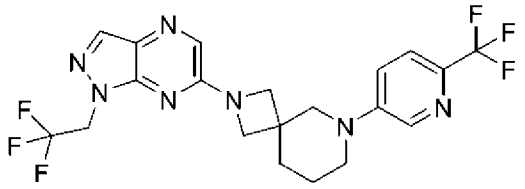
實例135：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0768】按照通用程序E，得到呈無色油狀之所需產物(7 mg，20%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.41 (dt, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (ddd, J = 13.3, 11.1, 4.2 Hz, 2H), 1.68 (dt, J = 13.4, 3.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

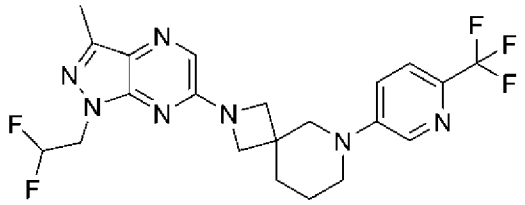
實例136：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟

甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



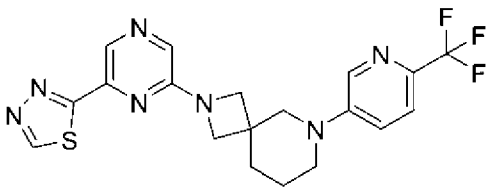
【0769】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(39 mg，85%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 27.0 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例137：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



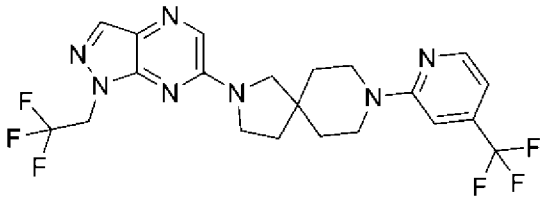
【0770】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(29 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 5.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例138：2-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



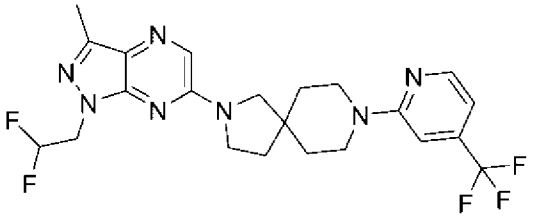
【0771】 按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(31 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 434 $[M+H]^+$。

實例139：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0772】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(40 mg，88%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.59 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

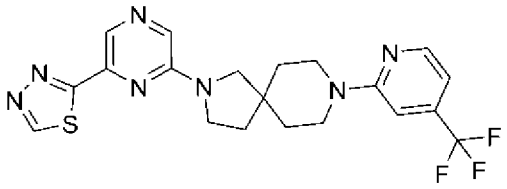
實例140：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0773】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(30 mg，

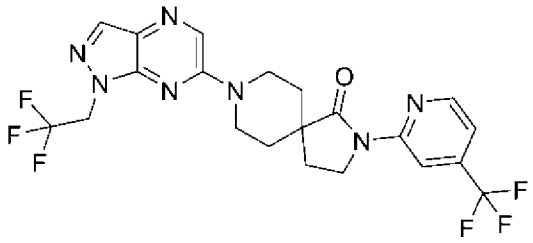
67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 55.1, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 10.9, 7.1 Hz, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例141：2-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0774】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 6H), 3.47 (s, 2H), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 4H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

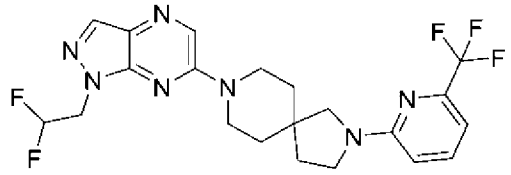
實例142：8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0775】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(5.5 mg，15%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.67 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 5.18 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 7.8, 6.3

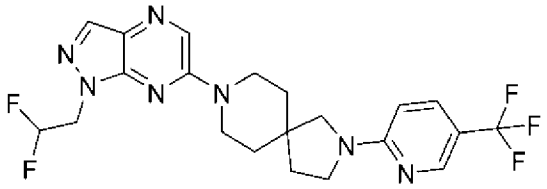
Hz, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$。

實例143：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



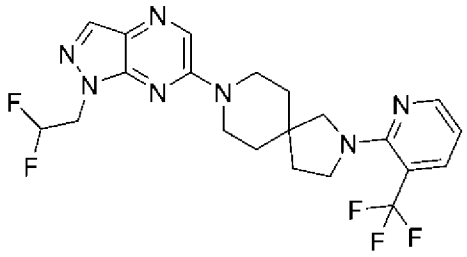
【0776】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(30 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例144：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



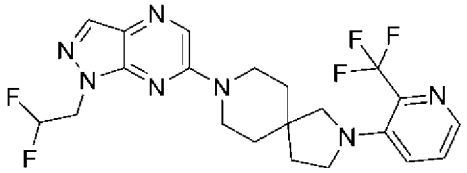
【0777】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(35 mg，82%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.88 (ddd, J = 13.4, 6.8, 4.4 Hz, 2H), 3.76 (ddd, J = 13.5, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例145：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



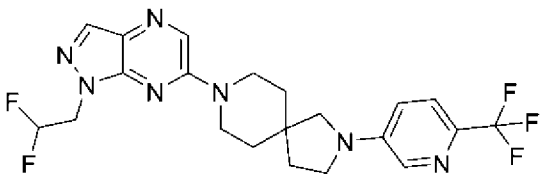
【0778】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(35 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 4H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 4H). MS *m/z*: 468 [M+H]$^+$。

實例146：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



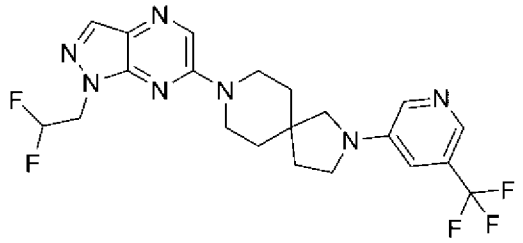
【0779】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(24 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (dt, J = 7.5, 4.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 468 [M+H]$^+$。

實例147：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



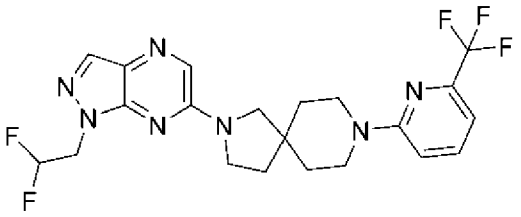
【0780】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(30 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.5, 6.6, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (ddd, J = 13.5, 7.4, 4.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例148：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



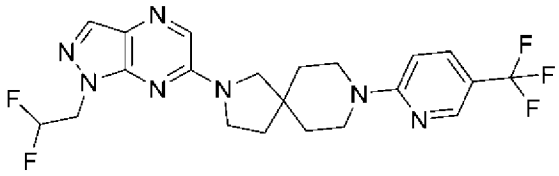
【0781】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(26 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.11 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J = 13.6, 6.5, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J = 13.5, 7.9, 4.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例149：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



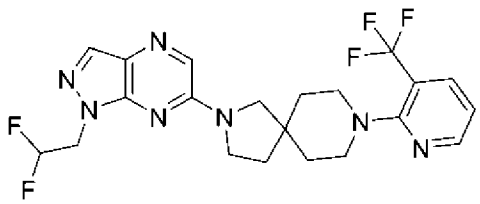
【0782】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(26 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.67 (dt, J = 19.8, 10.3 Hz, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例150：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



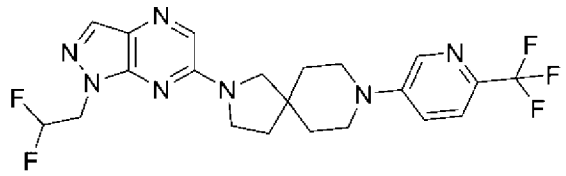
【0783】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(31 mg，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dt, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 2H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例151：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



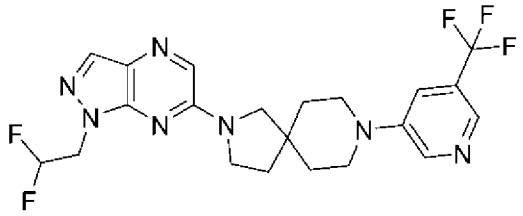
【0784】 按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(33 mg，77%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.46 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 1.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例152：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0785】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(33 mg，77%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 6H), 1.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

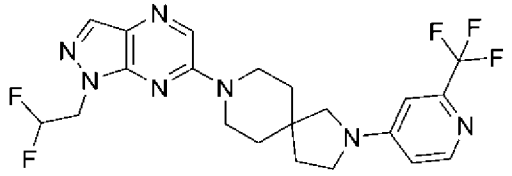
實例153：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0786】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(33 mg，77%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 -

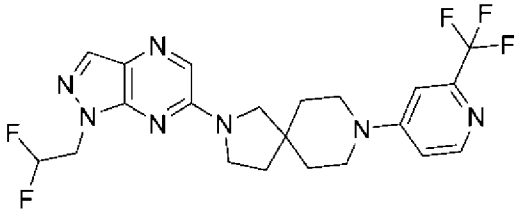
8.22 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例154：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0787】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

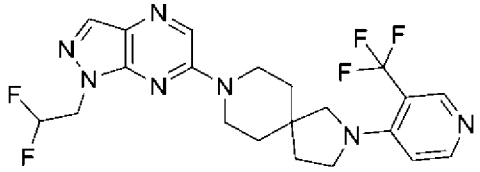
實例155：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0788】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，21%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 2H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J =

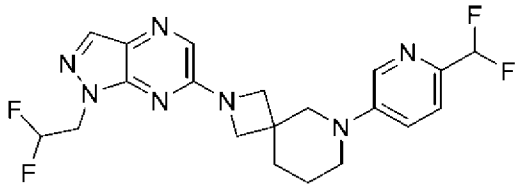
7.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 6H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例156：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0789】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10 mg，69%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.82 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.5 Hz, 3H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 3H), 3.81 (h, J = 8.0 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

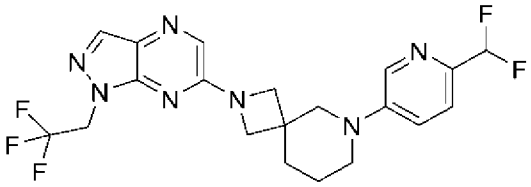
實例157：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0790】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(32 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 55.4 Hz, 2H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 26.5 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H). MS *m/z:* 436 $[M+H]^+$。

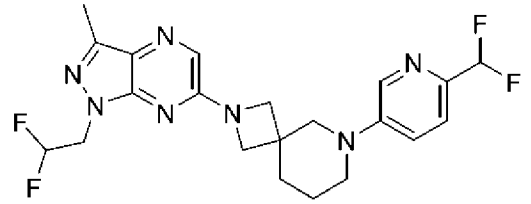
實例158：6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡啉-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



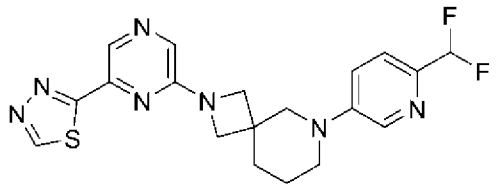
【0791】 按照通用程序A，得到呈淺棕色油狀之所需產物(34 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 55.4 Hz, 2H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 26.5 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H). MS *m/z:* 454 $[M+H]^+$。

實例159：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



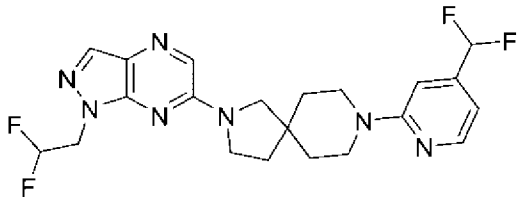
【0792】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(31 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 55.4 Hz, 2H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 26.5 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H). MS *m/z:* 451 $[M+H]^+$。

實例160：6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷



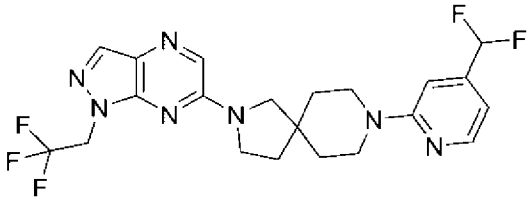
【0793】 按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(33 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H). MS *m/z:* 417 $[M+H]^+$。

實例161：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



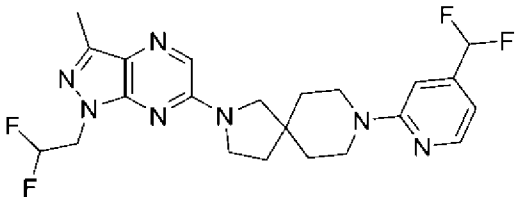
【0794】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(24 mg，59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H). MS *m/z:* 451 $[M+H]^+$。

實例162：8-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



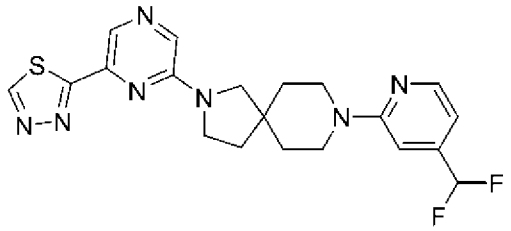
【0795】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 5.13 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例163：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0796】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 6H), 3.52 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 4H). MS *m/z:* 465 $[M+H]^+$。

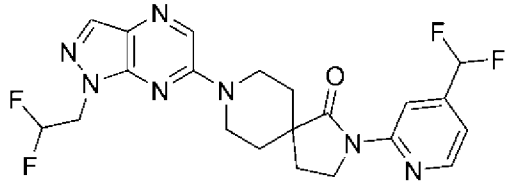
實例164：8-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0797】 按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(19 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 55.5 Hz, 1H),

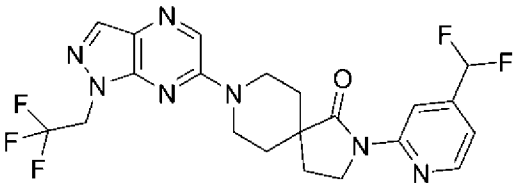
6.73 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 4H). MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$。

實例165：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0798】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.1 Hz, 2H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.2, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H). MS *m/z:* 464 $[M+H]^+$。

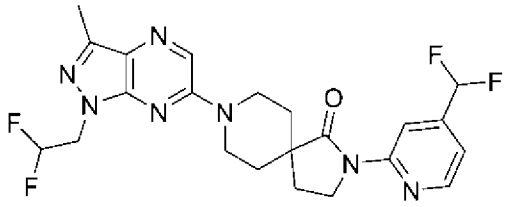
實例166：2-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0799】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (t, J = 55.1 Hz, 2H), 5.18 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 13.5, 4.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.20 (t, J =

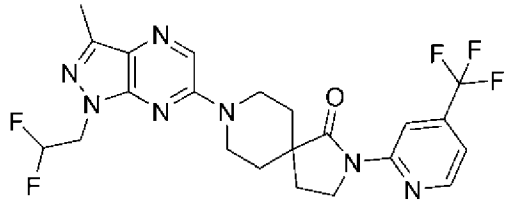
7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.3, 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 2H). MS *m/z:* 482 $[M+H]^+$。

實例167：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0800】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(19 mg，55%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.1 Hz, 2H), 6.42 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.1, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z:* 479 $[M+H]^+$。

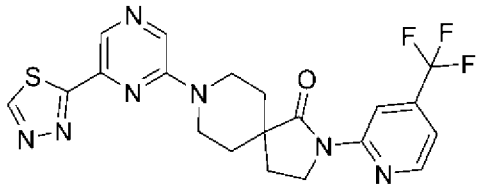
實例168：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0801】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(29 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 8.67 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 2H), 4.62 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.41 (dt, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H),

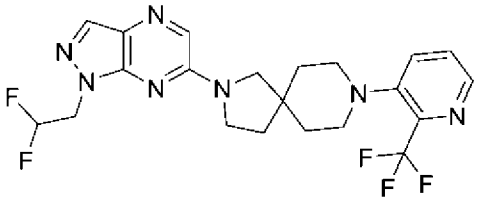
2.42 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (ddd, J = 13.4, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H). MS *m/z:* 496 $[M+H]^+$。

實例169：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



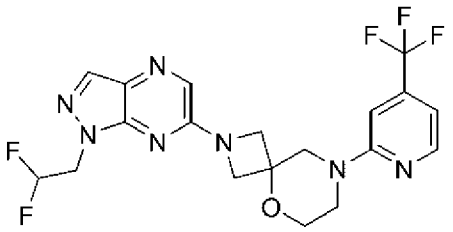
【0802】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(24 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 13.7, 4.2 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 7.7, 6.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (ddd, J = 13.2, 11.2, 4.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H). MS *m/z:* 463 $[M+H]^+$。

實例170：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-8-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



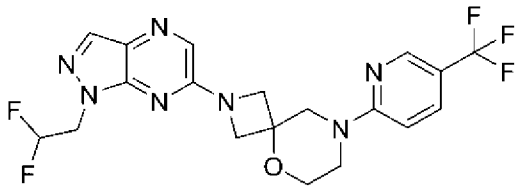
【0803】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(29 mg，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.46 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.95 (h, J = 7.5 Hz, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (h, J = 8.5 Hz, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例171：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷



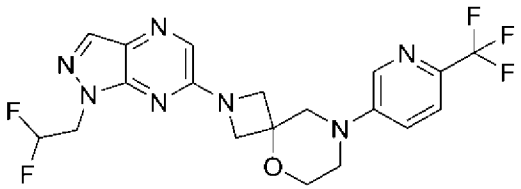
【0804】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(4.5 mg，17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 4H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H). MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$。

實例172：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷



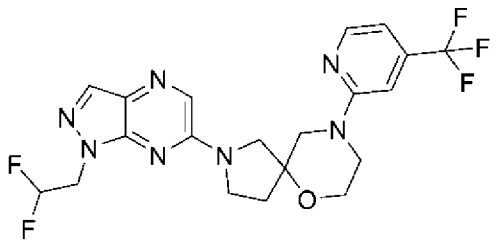
【0805】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dt, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 6.1, 3.7 Hz, 2H). MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$。

實例173：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷



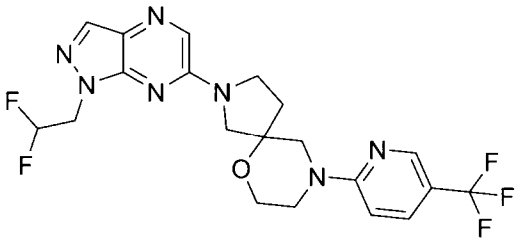
【0806】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(5.2 mg，20%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.6 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 2H). MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$。

實例174：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸烷



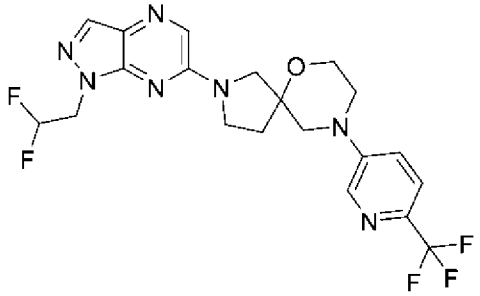
【0807】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6.9 mg，27%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.98 - 3.75 (m, 7H), 3.70 - 3.61 (m, 3H), 3.53 (ddd, J = 12.7, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H). MS *m/z:* 470 $[M+H]^+$。

實例175：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0808】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.57 (m, 10H), 2.22 (s, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H). MS *m/z:* 470 $[M+H]^+$。

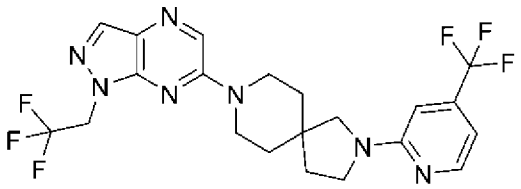
實例176：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-6-氧雜-2,9-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0809】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(3.5 mg，13%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.80 (td, J = 10.5, 9.1, 4.6 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 4H), 2.43 (ddd, J = 12.6, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H). MS *m/z:* 470 $[M+H]^+$。

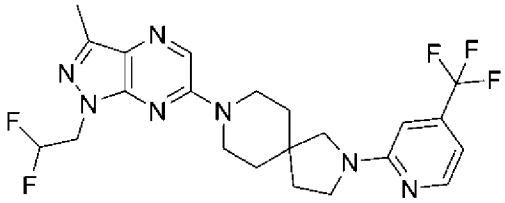
實例177：8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟

甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



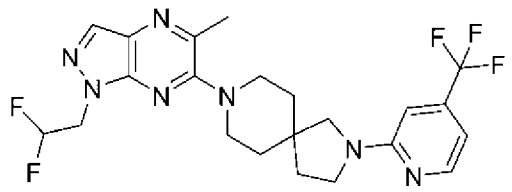
【0810】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(33 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.92 (ddd, J = 13.6, 6.8, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (ddd, J = 13.6, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.93 (q, J = 8.1, 7.5 Hz, 2H), 1.66 (pt, J = 7.7, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z:* 486 $[M+H]^+$。

實例178：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



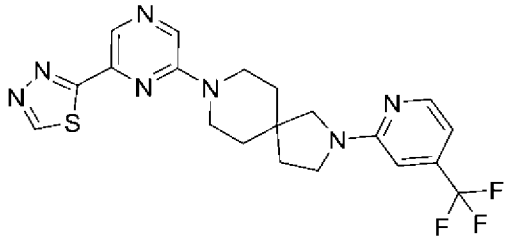
【0811】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(33 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 13.4, 6.7, 4.2 Hz, 2H), 3.72 (ddd, J = 13.5, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (pt, J = 7.7, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例179：8-[1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



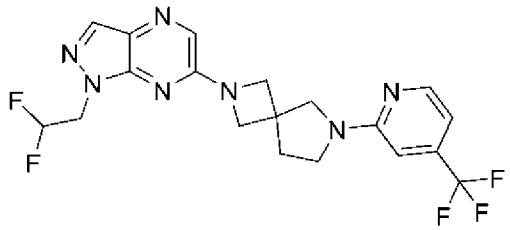
【0812】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(30 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.5, 4.5 Hz, 2H), 4.72 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (dt, J = 13.2, 5.1 Hz, 2H), 3.29 (dt, J = 12.9, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 4H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例180：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



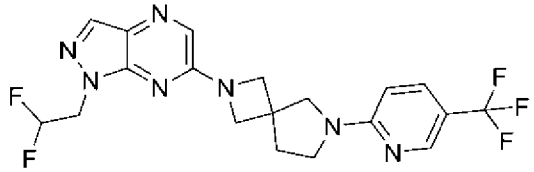
【0813】按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(29 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.4, 6.6, 4.2 Hz, 2H), 3.67 (ddd, J = 13.4, 7.8, 4.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 4H). MS *m/z:* 449 $[M+H]^+$。

實例181：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-6-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



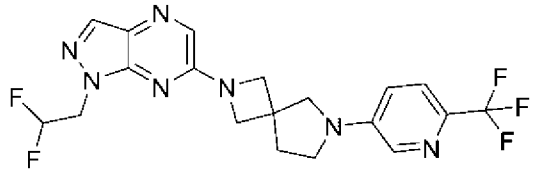
【0814】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(25 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例182：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



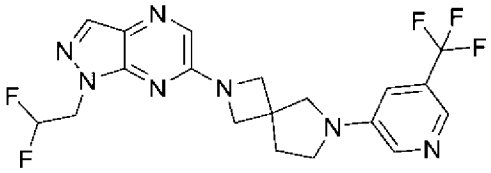
【0815】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dq, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例183：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



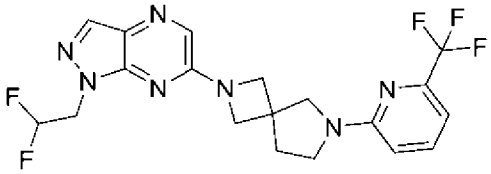
【0816】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(24 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例184：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0817】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(24 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

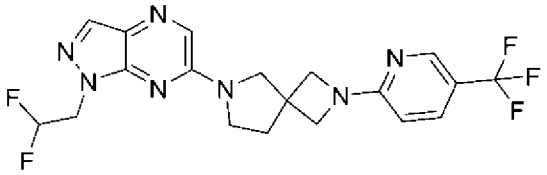
實例185：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0818】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.6, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz,

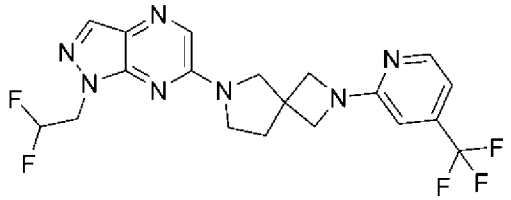
1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例186：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0819】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(28 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.09 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

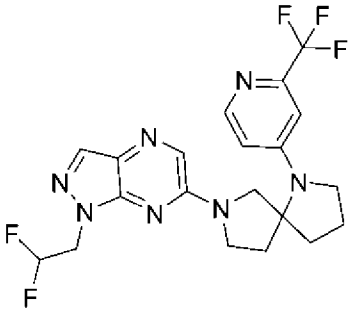
實例187：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0820】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(28 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39

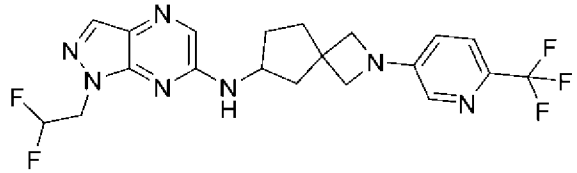
(t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例188：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【0821】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(11 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (tdd, J = 13.4, 6.4, 4.5 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 10.9, 9.3, 1.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 13.2, 10.8, 9.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H). MS *m/z:* 454 $[M+H]^+$。

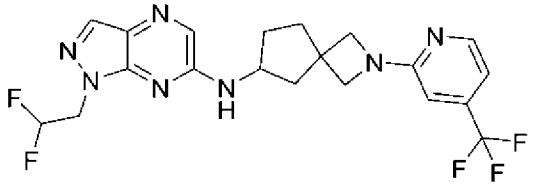
實例189：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-胺



【0822】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11 mg，33%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4,

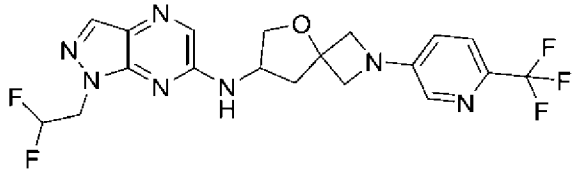
4.5 Hz, 2H), 4.39 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 4H), 2.57 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 2.34 (dtd, J = 13.5, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 14.0, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 13.4, 8.5, 6.9 Hz, 1H). MS *m/z:* 454 $[M+H]^+$。

實例190：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氮雜螺[3.4]辛-6-胺



【0823】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(12 mg，12%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.40 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 2.55 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 2.34 (dtd, J = 13.5, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 14.0, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J = 15.4, 13.7, 7.4 Hz, 2H). MS *m/z:* 454 $[M+H]^+$。

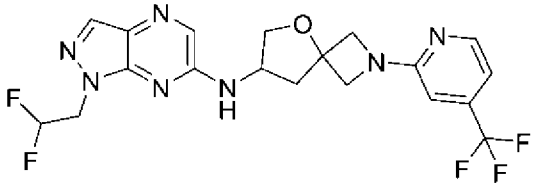
實例191：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-7-胺



【0824】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H),

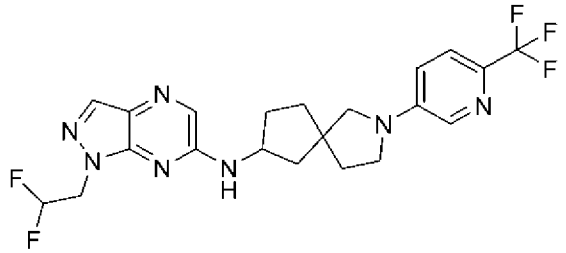
6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 3H), 4.25 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 3.90 (dd, J = 9.7, 3.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.7, 4.2 Hz, 1H). MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$。

實例192：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-7-胺



【0825】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(15 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 6.21 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 3H), 4.16 (ddd, J = 18.2, 8.6, 1.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H). MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$。

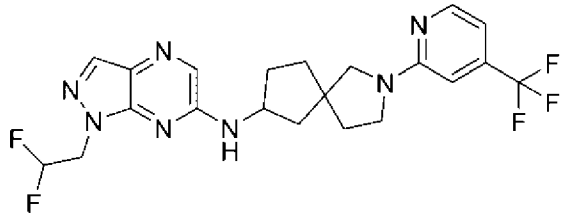
實例193：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[4.4]壬-7-胺



【0826】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(24 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H),

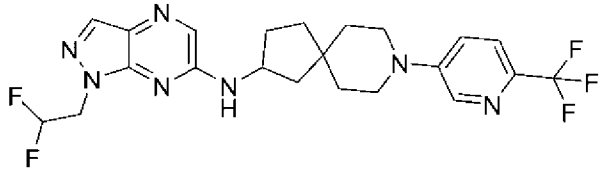
6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (ddd, J = 13.4, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例194：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氮雜螺[4.4]壬-7-胺



【0827】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.47 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.41 (m, 4H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J = 12.9, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

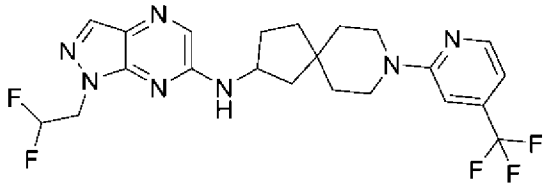
實例195：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-2-胺



【0828】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (s,

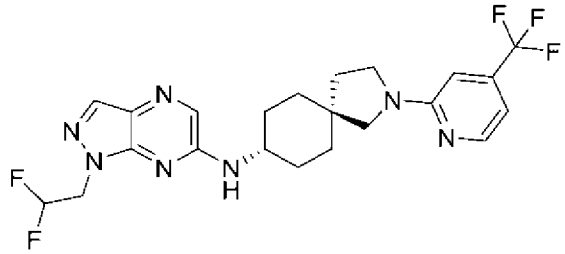
1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.41 (h, J = 7.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 5H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.43 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例196：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-2-胺



【0829】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.41 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.80 - 1.58 (m, 8H), 1.43 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

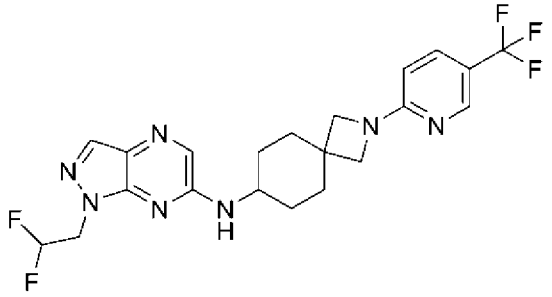
實例197: (5r,8r)-N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氮雜螺[4.5]癸-8-胺



【0830】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，

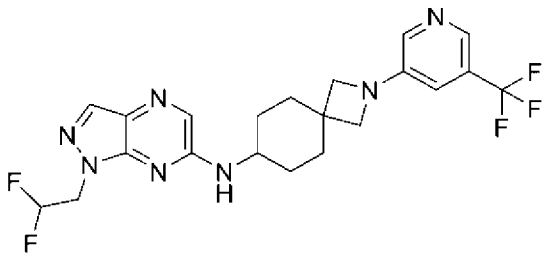
43%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.97 (dq, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.13 (dt, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (td, J = 13.3, 3.7 Hz, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例198：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺



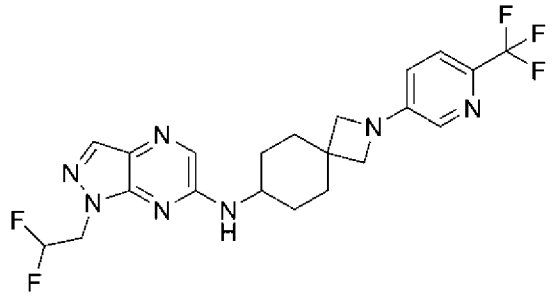
【0831】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(26 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 2H). MS *m/z:* 469 $[M+H]^+$。

實例199：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺



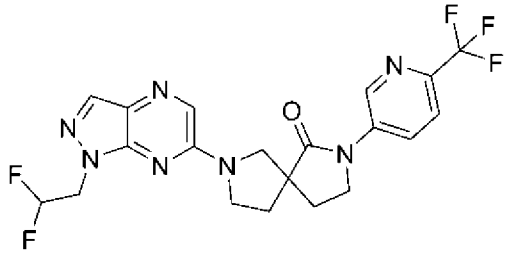
【0832】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(14 mg，39%)。MS *m/z:* 469 $[M+H]^+$。

實例200：N-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-胺



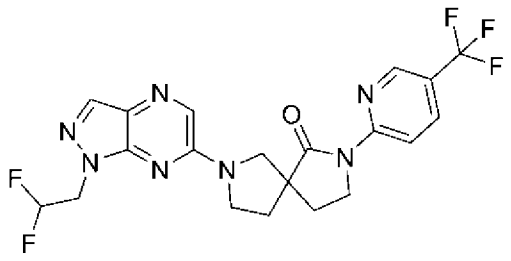
【0833】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(17 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.08 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.39 (q, J = 12.0 Hz, 2H). MS *m/z:* 469 $[M+H]^+$。

實例201：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



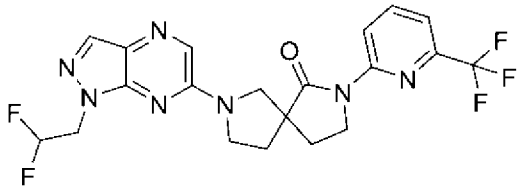
【0834】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(30 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 13.4, 4.5, 1.7 Hz, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.18 (ddd, J = 12.0, 7.2, 4.3 Hz, 1H). MS *m/z:* 469 $[M+H]^+$。

實例202：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



【0835】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 2.55 (dt, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.29 (tt, J = 13.1, 7.3 Hz, 2H), 2.18 (ddd, J = 12.3, 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

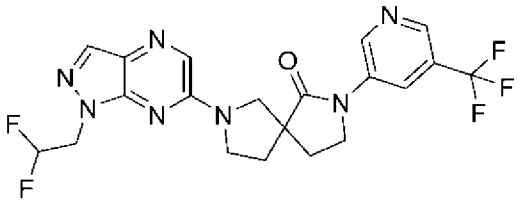
實例203：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



【0836】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(33 mg，

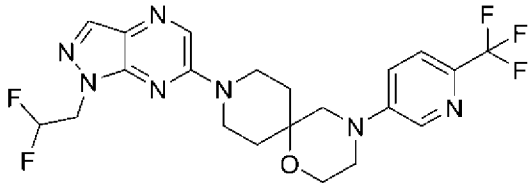
65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例204：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



【0837】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(16 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.38 - 6.05 (m, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 4H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

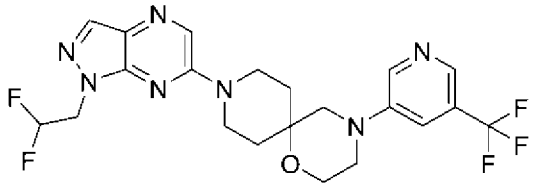
實例205：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0838】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(27 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H),

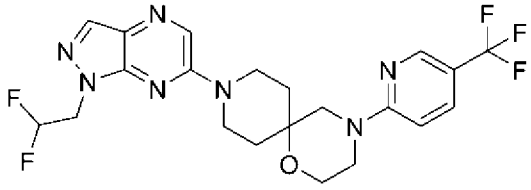
6.35 - 6.07 (m, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (dt, J = 14.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.43 (ddd, J = 13.4, 11.9, 2.7 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.63 (ddd, J = 13.8, 12.1, 4.5 Hz, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

實例206：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0839】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(26 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.06 (m, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.25 (dt, J = 13.5, 3.8 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.3, 11.9, 2.7 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.65 (ddd, J = 13.8, 12.0, 4.5 Hz, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

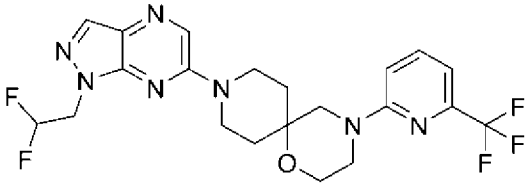
實例207：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0840】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(40 mg，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33

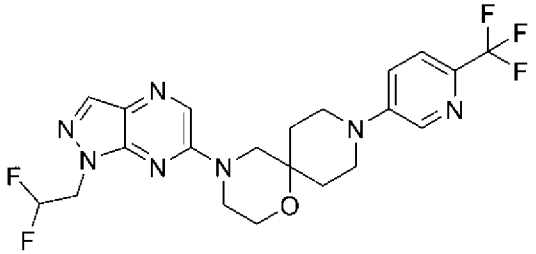
- 6.06 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.14 (dt, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 13.9, 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.65 (ddd, J = 14.5, 11.4, 4.4 Hz, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

實例208：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0841】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(23 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.32 - 6.06 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (dt, J = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.51 (ddd, J = 13.8, 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.66 (ddd, J = 14.6, 11.1, 4.4 Hz, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

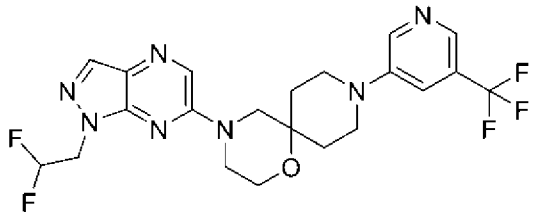
實例209：4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0842】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(28 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H),

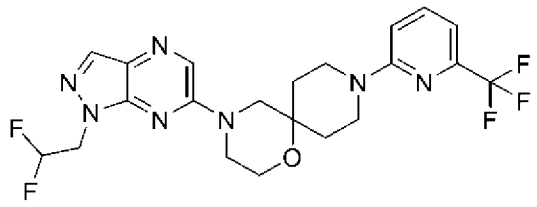
6.32 - 6.04 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (dt, J = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 3.27 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

實例210：4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0843】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(26 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.33 - 6.05 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.9, 4.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.23 (td, J = 12.0, 2.9 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

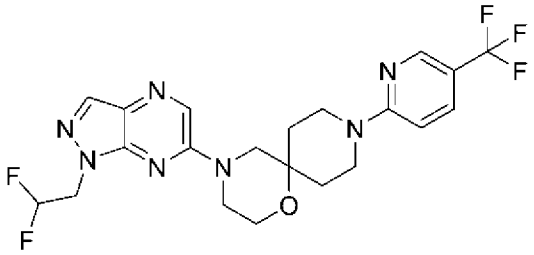
實例211：4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0844】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(38 mg，76%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30 -

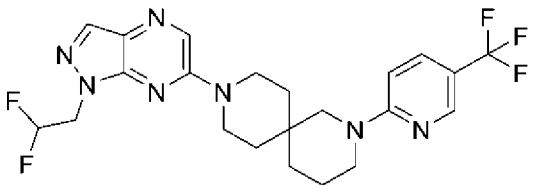
6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 4.00 (dt, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.38 (ddd, J = 13.6, 11.1, 3.0 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

實例212：4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0845】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(37 mg，86%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.39 (ddd, J = 13.8, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H). MS *m/z:* 484 $[M+H]^+$。

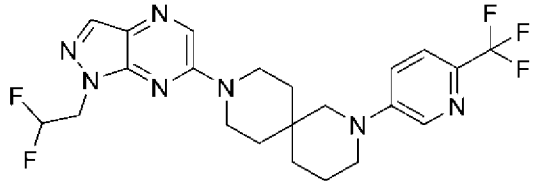
實例213：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0846】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(28 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz,

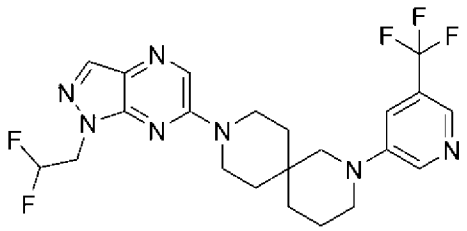
1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.7, 6.4, 4.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.3, 9.2, 3.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.54 (td, J = 9.3, 4.6 Hz, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例214：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0847】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(28 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.34 - 6.05 (m, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 13.6, 5.7 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 13.7, 5.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.68 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.64 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

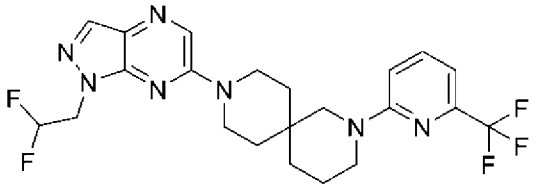
實例215：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0848】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(27 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.22

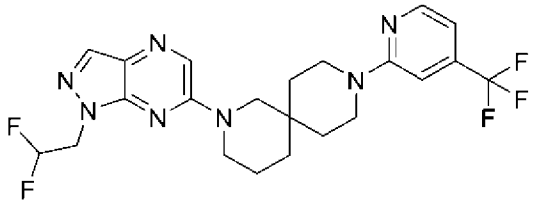
(tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.82 (dt, J = 13.7, 5.7 Hz, 2H), 3.73 (dt, J = 13.8, 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.83 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.68 - 1.61 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例216：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0849】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.36 - 6.05 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 13.7, 5.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (ddd, J = 13.5, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (ddd, J = 13.8, 9.8, 4.2 Hz, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

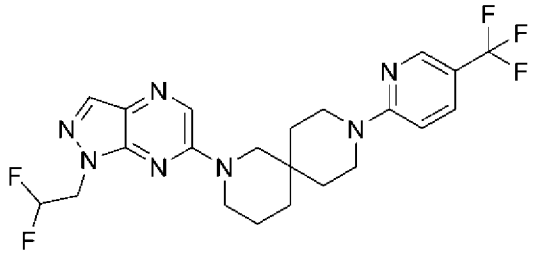
實例217：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0850】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(33 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 - 6.02 (m,

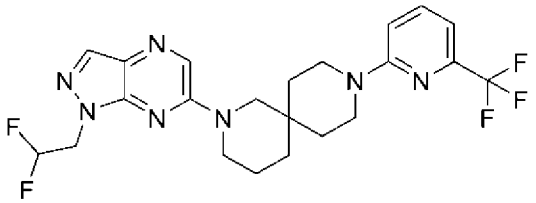
1H), 4.60 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 6H), 3.59 (ddd, J = 13.1, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 4H), 1.59 - 1.50 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例218：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0851】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(37 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (dt, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 8.8, 7.2 Hz, 6H), 3.64 (ddd, J = 13.2, 8.5, 3.8 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 1.64 (ddd, J = 20.2, 7.0, 4.0 Hz, 4H), 1.54 (dd, J = 13.6, 4.5 Hz, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

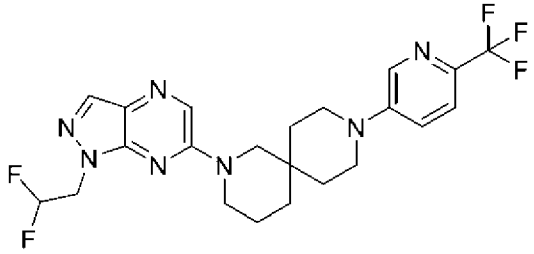
實例219：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



【0852】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(35 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 -

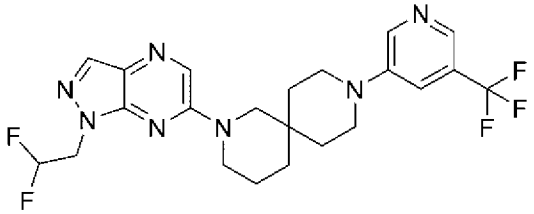
6.03 (m, 1H), 4.60 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 6H), 3.58 (ddd, J = 13.1, 8.6, 3.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例220：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



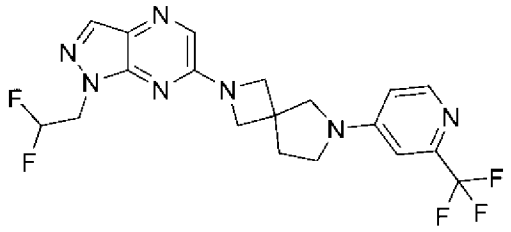
【0853】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(28 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.30 - 6.03 (m, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 1.79 - 1.57 (m, 8H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例221：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



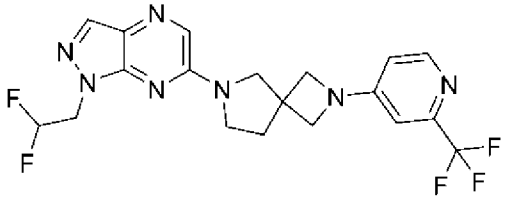
【0854】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.29 - 6.01 (m, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.39 - 3.27 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例222：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



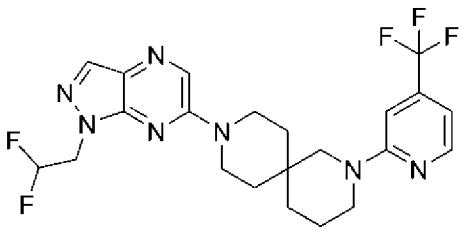
【0855】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(29 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例223：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



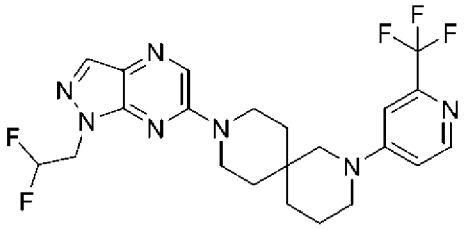
【0856】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(32 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 2H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z:* 440 $[M+H]^+$。

實例224：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



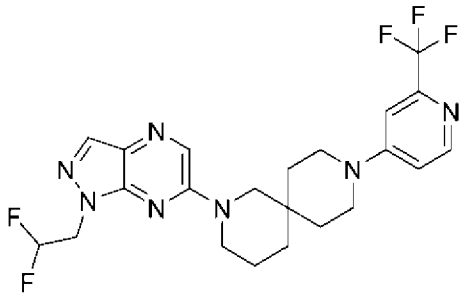
【0857】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(32 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.32 - 6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.61 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例225：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



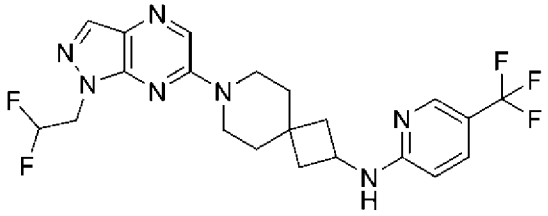
【0858】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.84 (dt, J = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.7, 7.3, 5.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例226：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-9-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



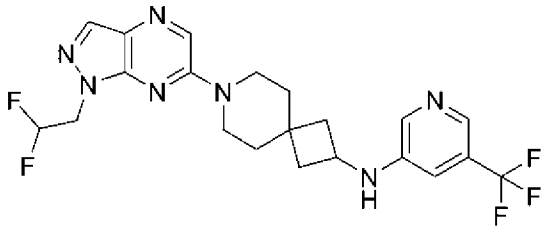
【0859】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(4.4 mg，10%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (ddt, J = 13.4, 8.3, 5.3 Hz, 4H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例227：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



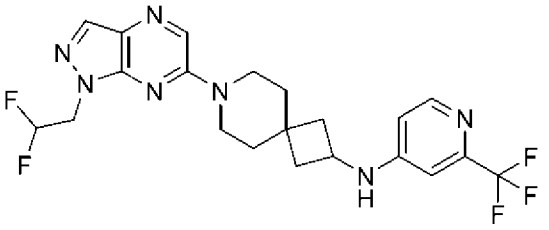
【0860】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10 mg，31%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (dt, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 2.52 (ddt, J = 9.2, 7.9, 2.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 6H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例228：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



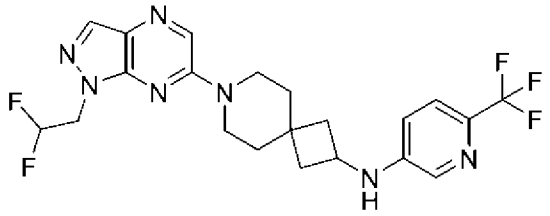
【0861】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(3.75 mg，18%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.92 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 (pd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例229：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



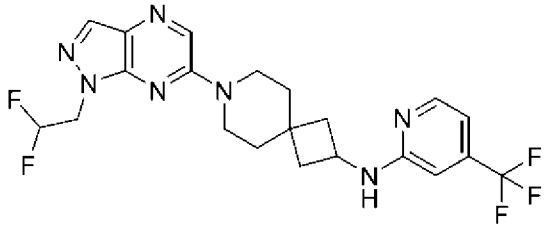
【0862】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 3H), 4.05 (td, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 6H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例230：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



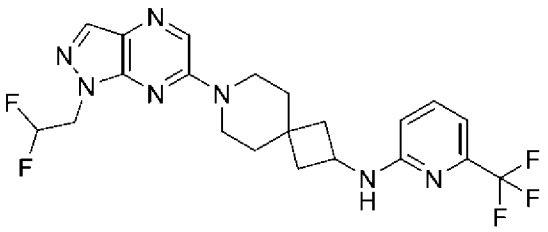
【0863】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，55%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例231：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



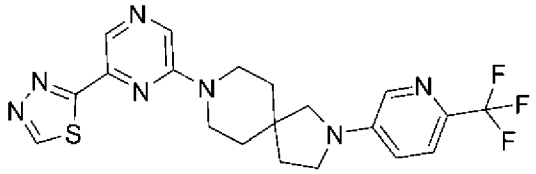
【0864】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5.6 mg，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例232：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-胺



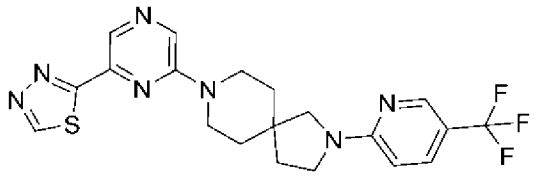
【0865】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(27 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (h, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 6H). MS *m/z:* 468 $[M+H]^+$。

實例233：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



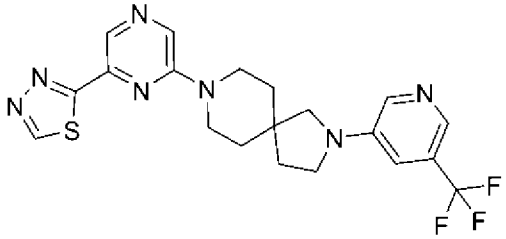
【0866】按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(25 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 13.6, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.6, 7.2, 4.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z:* 449 $[M+H]^+$。

實例234：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



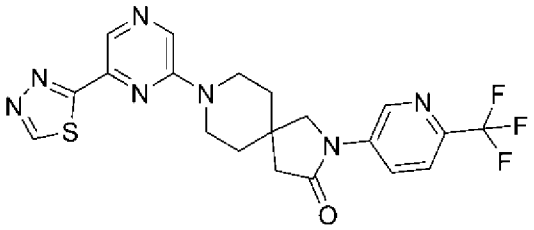
【0867】 按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(25 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.39 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.4, 5.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z:* 449 $[M+H]^+$。

實例235：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



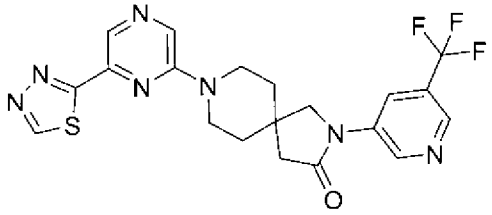
【0868】 按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(22 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.6, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.6, 7.3, 4.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H). MS *m/z:* 449 $[M+H]^+$。

實例236：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



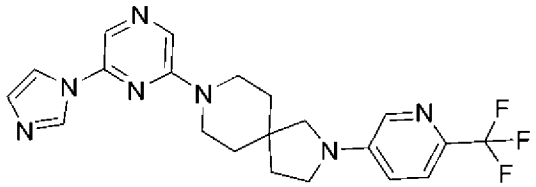
【0869】按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(23 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.89 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 13.8, 5.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (ddd, J = 13.8, 7.2, 5.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 4H). MS *m/z:* 463 $[M+H]^+$。

實例237：8-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



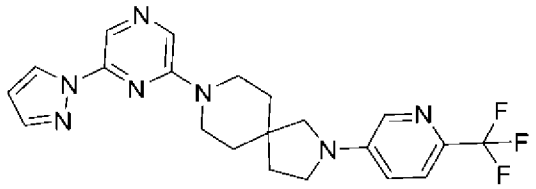
【0870】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(19 mg，55%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 13.8, 5.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.58 (ddd, J = 13.2, 7.3, 5.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z:* 463 $[M+H]^+$。

實例238：8-[6-(1H-咪唑-1-基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



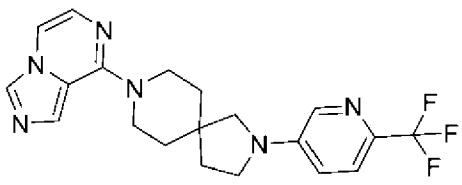
【0871】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(26 mg，97%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$。

實例239：8-[6-(1H-吡唑-1-基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



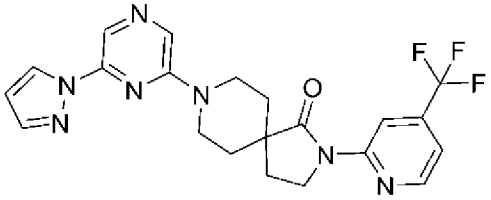
【0872】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$。

實例240：8-{咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基}-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



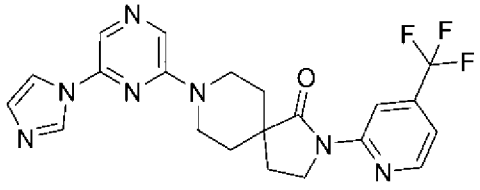
【0873】按照通用程序A，得到呈棕色油狀之所需產物(12 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 4H). MS *m/z:* 403 $[M+H]^+$。

實例241：8-[6-(1H-吡唑-1-基)吡啉-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0874】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(24 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 2H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.26 (dt, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (ddd, J = 13.5, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (ddd, J = 14.0, 10.2, 4.2 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 2H). MS *m/z:* 444 $[M+H]^+$。

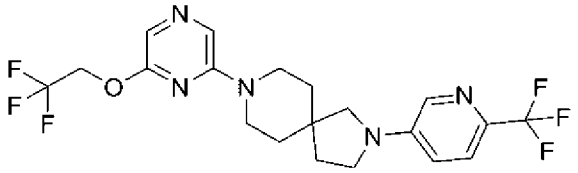
實例242：8-[6-(1H-咪唑-1-基)吡啉-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0875】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，

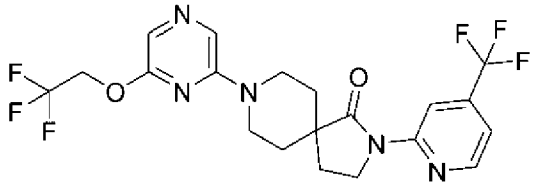
56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.26 (dt, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (ddd, J = 13.5, 10.0, 3.4 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.1 Hz, 2H), 1.73 (dt, J = 13.6, 4.4 Hz, 2H). MS *m/z:* 444 $[M+H]^+$。

實例243：8-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0876】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(17 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z:* 462 $[M+H]^+$。

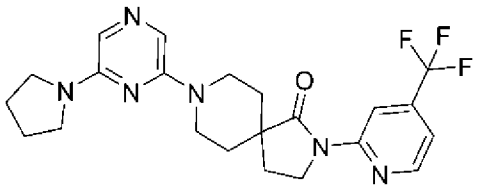
實例244：8-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啡-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0877】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.69 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.20

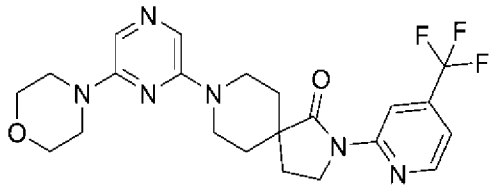
- 4.09 (m, 4H), 3.32 (ddd, J = 13.5, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J = 14.1, 10.3, 4.2 Hz, 2H), 1.69 (dt, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H). MS *m/z:* 476 $[M+H]^+$。

實例245：8-[6-(吡咯啶-1-基)吡啡-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0878】按照通用程序D，得到呈無色油狀之所需產物(5.6 mg，17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20 (dt, J = 13.6, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 3.19 (ddd, J = 13.7, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.97 (m, 4H). MS *m/z:* 448 $[M+H]^+$。

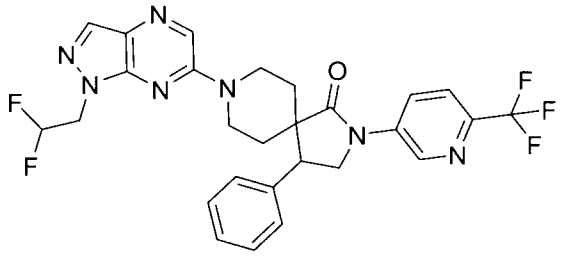
實例246：8-[6-(味啉-4-基)吡啡-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0879】按照通用程序D，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.17 (dt, J = 13.6, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 4.6 Hz, 5H), 3.51 (q, J = 5.1 Hz, 5H), 3.22 (ddd, J = 13.6, 10.7, 3.2 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06

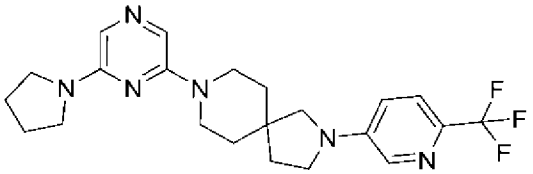
(ddd, J = 14.4, 10.7, 4.2 Hz, 2H). MS *m/z:* 464 $[M+H]^+$。

實例247：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-4-苯基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



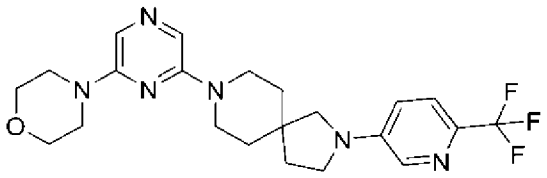
【0880】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.18 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.03 (dt, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.7, 9.0, 4.3 Hz, 1H). MS *m/z:* 559 $[M+H]^+$。

實例248：8-[6-(吡咯啶-1-基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



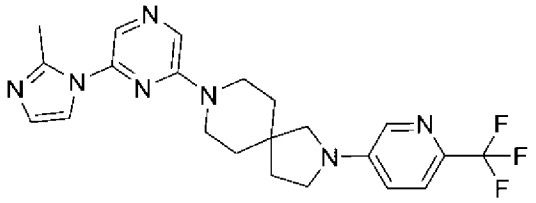
【0881】按照通用程序D，得到呈淺黃色油狀之所需產物(3.2 mg，16%)。MS *m/z:* 433 $[M+H]^+$。

實例249：8-[6-(味啉-4-基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



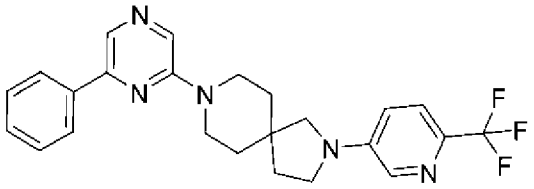
【0882】按照通用程序D，得到呈淺棕色固體狀之所需產物(7.7 mg，23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 4H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 3.48 (dt, J = 13.5, 5.6 Hz, 5H), 3.27 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.72 (q, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z:* 450 $[M+H]^+$。

實例250：8-(6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啡-2-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



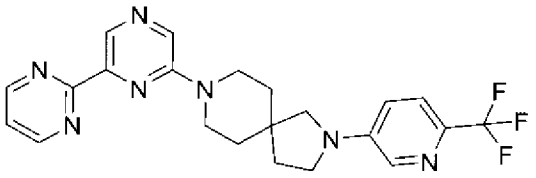
【0883】按照通用程序A，得到呈淺棕色固體狀之所需產物(20 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 13.6, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.6, 7.2, 4.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z:* 445 $[M+H]^+$。

實例251：8-(6-苯基吡啡-2-基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



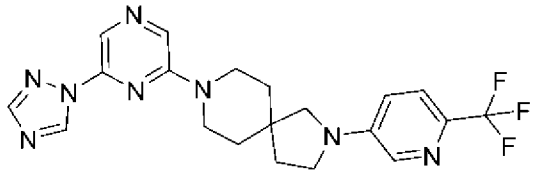
【0884】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(12 mg，44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z:* 441 $[M+H]^+$。

實例252：8-[6-(嘧啶-2-基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0885】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(10 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (qdd, J = 13.2, 9.1, 4.6 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z:* 443 $[M+H]^+$。

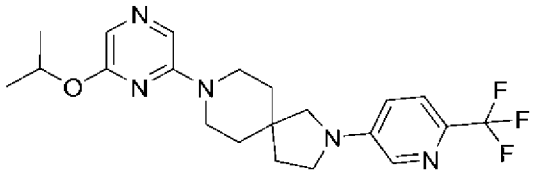
實例253：8-[6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0886】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，

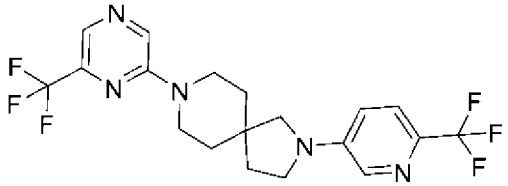
45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$。

實例254：8-[6-(丙-2-基氧基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



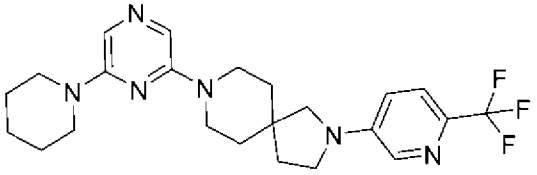
【0887】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(9.7 mg，32%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS *m/z:* 423 $[M+H]^+$。

實例255：8-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



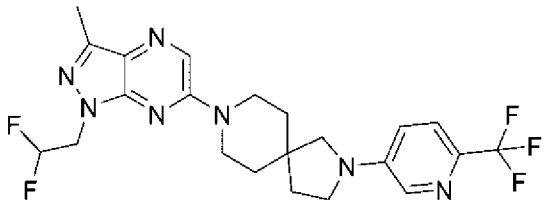
【0888】 按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(20 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z:* 432 $[M+H]^+$。

實例256：8-[6-(哌啶-1-基)吡啡-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



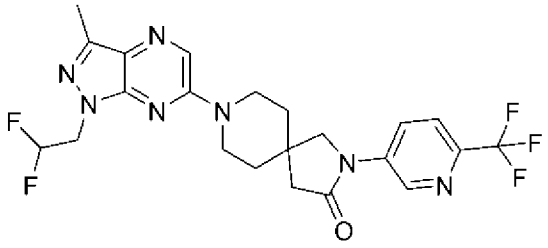
【0889】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(4 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.43 (m, 8H), 3.26 (s, 2H), 2.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 6H). MS *m/z:* 447 $[M+H]^+$。

實例257：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



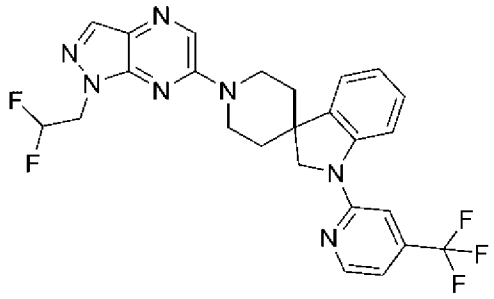
【0890】按照通用程序A，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(22 mg，74%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.59 (s, 2H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

實例258：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0891】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (dt, J = 13.9, 5.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (dt, J = 13.2, 6.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.89 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z:* 497 $[M+H]^+$。

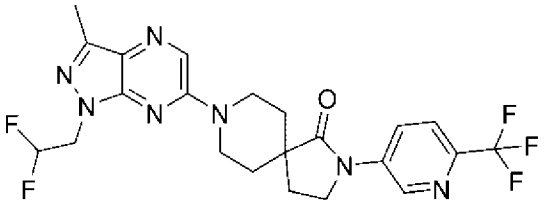
實例259：1'-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-哌啶]



【0892】 按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(22 mg，79%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.29 (ddd, J = 14.2, 12.7, 2.7 Hz, 2H), 2.09 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 13.8 Hz, 2H). MS *m/z:* 517 $[M+H]^+$。

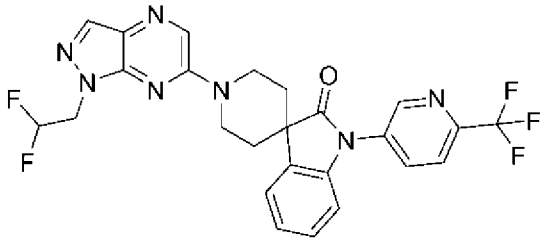
實例260：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-

(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0893】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 13.8, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.7, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z:* 497 $[M+H]^+$。

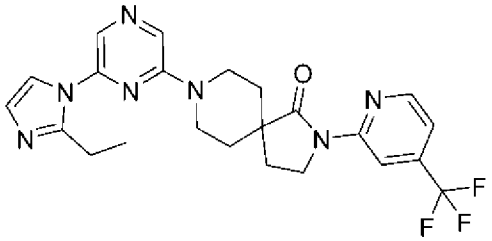
實例261：1'-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



【0894】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，84%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.34 (dt, J = 13.8, 4.6 Hz, 2H), 4.14 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 4H). MS *m/z:* 531 $[M+H]^+$。

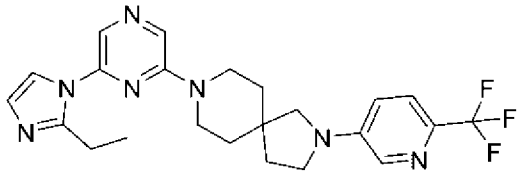
實例262：8-[6-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)吡啡-2-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-

2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0895】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.5, 10.0, 3.4 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (ddd, J = 13.9, 10.0, 4.1 Hz, 2H), 1.72 (dt, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z:* 473 $[M+H]^+$。

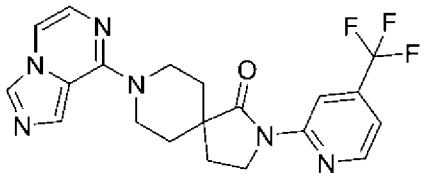
實例263：8-[6-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)吡啉-2-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【0896】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(26 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z:* 459 $[M+H]^+$。

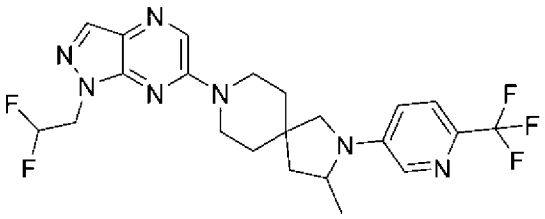
實例264：8-{咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基}-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二

氮雜螺[4.5]癸-1-酮



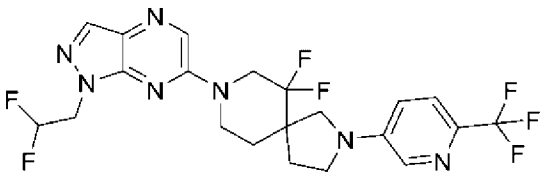
【0897】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 13.6, 10.3, 3.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 1.73 (dt, J = 14.8, 4.2 Hz, 2H). MS *m/z:* 417 $[M+H]^+$。

實例265：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-3-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



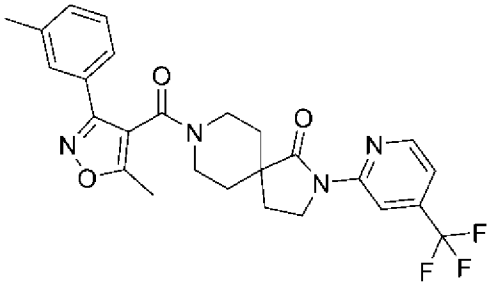
【0898】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.65 (m, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 12.9, 7.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS *m/z:* 482 $[M+H]^+$。

實例266：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6,6-二氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



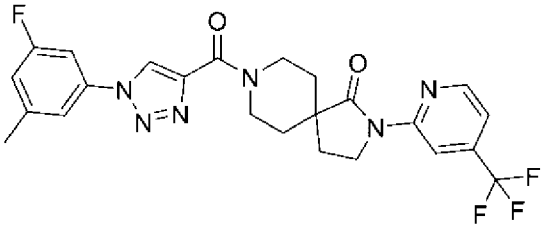
【0899】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(4 mg，14%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.5, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.33 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 12.7, 7.2, 5.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H). MS *m/z:* 504 $[M+H]^+$。

實例267：8-[5-甲基-3-(3-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-羰基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



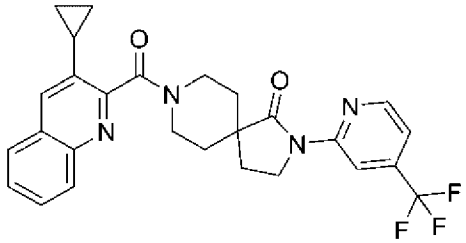
【0900】按照通用程序G，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.50 (dt, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (dtd, J = 14.2, 10.0, 9.4, 5.2 Hz, 4H), 1.75 - 1.63 (m, 2H). MS *m/z:* 500 $[M+H]^+$。

實例268：8-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羰基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0901】按照通用程序G，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (dt, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (ddd, J = 13.5, 9.3, 3.1 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 13.3, 9.5, 3.5 Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 3H), 2.19 (td, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 2.11 (tdd, J = 13.9, 9.5, 4.0 Hz, 2H), 1.75 (td, J = 14.2, 12.1, 7.5 Hz, 2H). MS *m/z:* 504 $[M+H]^+$。

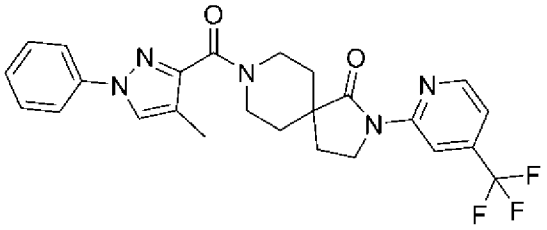
實例269：8-(3-環丙基喹啉-2-羰基)-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0902】按照通用程序G，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.56 (dt, J = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz,

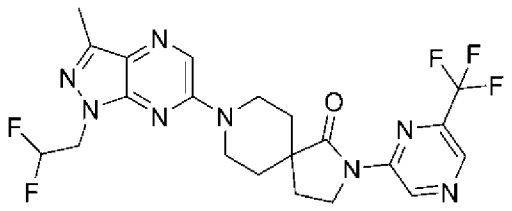
2H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.27 (ddd, J = 13.6, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.14 (dddd, J = 18.2, 8.6, 6.0, 4.5 Hz, 3H), 0.91 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 1H). MS *m/z:* 496 $[M+H]^+$。

實例270：8-(4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羰基)-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0903】按照通用程序G，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 13.6, 10.0, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 13.4, 10.0, 3.4 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 1.73 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H). MS *m/z:* 485 $[M+H]^+$。

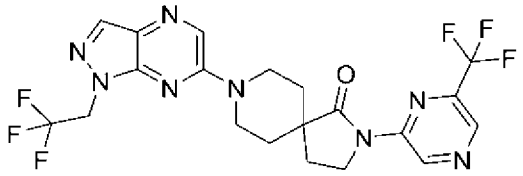
實例271：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0904】按照通用程序D，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s,

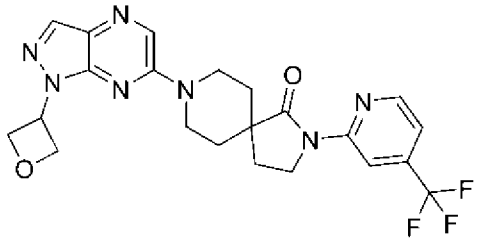
1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 13.8, 4.7 Hz, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.13 (ddd, J = 14.0, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.75 (dtd, J = 13.4, 3.6, 1.7 Hz, 2H). MS *m/z:* 497 $[M+H]^+$。

實例272：8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0905】按照通用程序D，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.52 (ddt, J = 13.0, 10.2, 2.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.13 (td, J = 11.9, 10.1, 3.9 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 13.4, 4.1 Hz, 2H). MS *m/z:* 501 $[M+H]^+$。

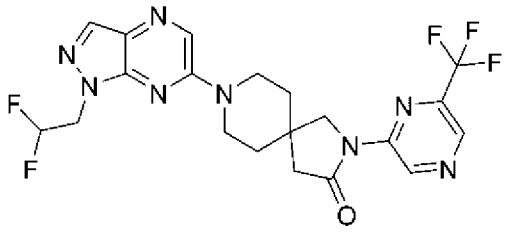
實例273：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0906】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.09 - 5.03

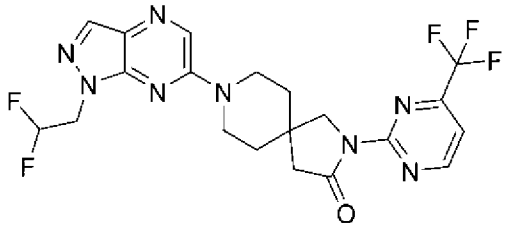
(m, 2H), 4.36 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J = 13.5, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (ddd, J = 13.9, 10.1, 4.1 Hz, 2H). MS *m/z:* 475 $[M+H]^+$。

實例274：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0907】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(20 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.72 (ddd, J = 13.1, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.89 (dt, J = 10.2, 5.0 Hz, 4H). MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$。

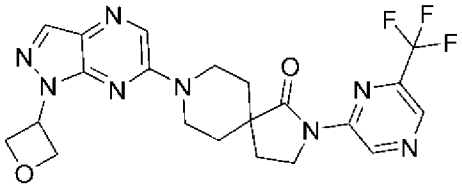
實例275：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0908】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.9, 7.4, 4.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.88 (dq, J = 4.7, 3.0, 2.3

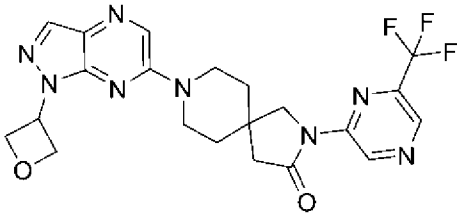
Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例276：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



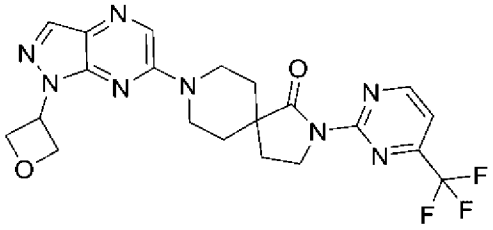
【0909】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(20 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.95 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.37 (dt, J = 13.9, 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J = 13.7, 10.1, 3.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J = 14.1, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 14.0, 4.0 Hz, 2H) MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例277：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



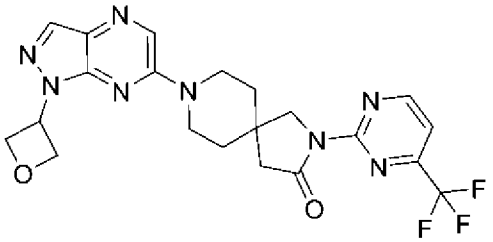
【0910】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(18 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.71 (ddd, J = 13.8, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.88 (td, J = 6.8, 6.2, 4.2 Hz, 4H) MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例278：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0911】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(18 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.94 (tt, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.08 - 5.03 (m, 2H), 4.32 (ddd, J = 13.6, 6.2, 4.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J = 13.3, 9.4, 3.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.78 - 1.72 (m, 2H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

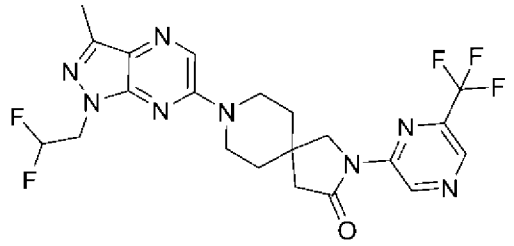
實例279：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0912】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.94 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 13.8, 5.1 Hz, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.88 (q, J = 4.9, 4.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

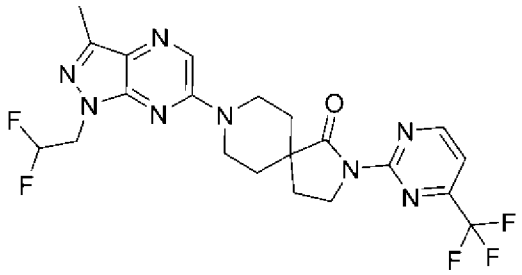
實例280：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-

(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



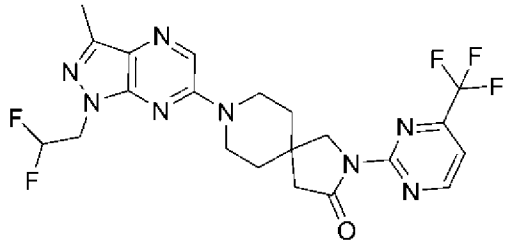
【0913】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.9, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (td, J = 6.9, 6.3, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例281：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



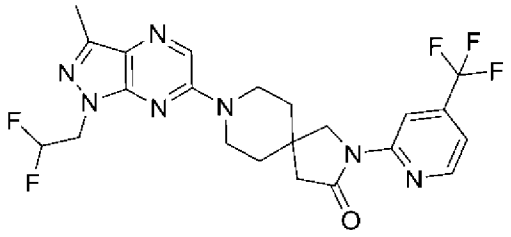
【0914】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.8, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.31 (ddd, J = 13.6, 6.3, 4.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 13.3, 9.4, 3.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 2H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例282：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



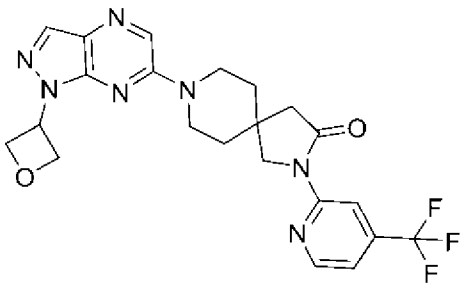
【0915】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.8, 7.5, 4.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 6.9, 4.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例283：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



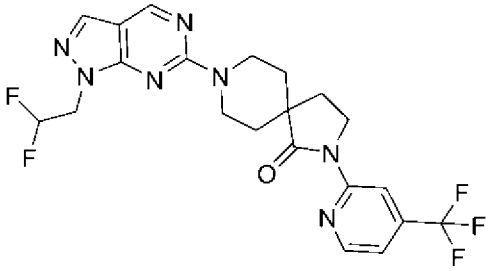
【0916】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 - 8.73 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.5 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 13.8, 7.0, 4.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.86 (dt, J = 7.1, 3.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例284：8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0917】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 7H), 5.94 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.6 Hz, 2H), 3.75 (ddd, J = 13.8, 7.1, 4.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 4H). MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$。

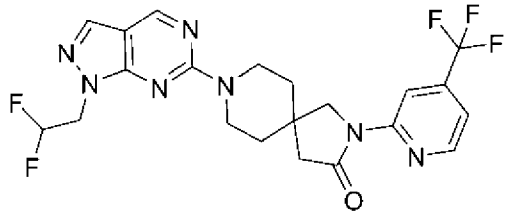
實例285：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0918】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 13.8, 10.7, 3.2 Hz, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.5, 10.7, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (dtd, J = 13.3, 3.3, 1.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

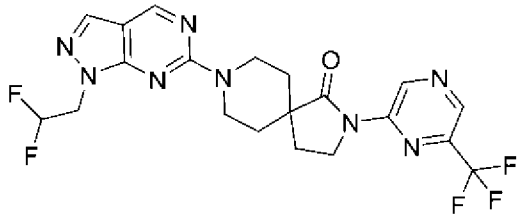
實例286：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲

基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



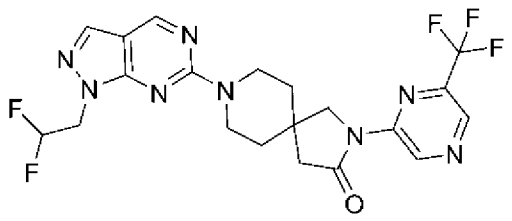
【0919】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，39%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例287：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



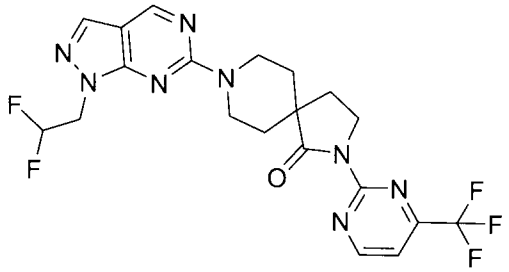
【0920】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，39%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 13.9, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J = 13.6, 10.7, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例288：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



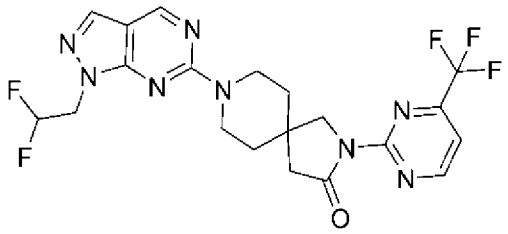
【0921】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(9 mg，31%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18 (ddd, J = 13.9, 6.4, 4.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.7, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例289：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



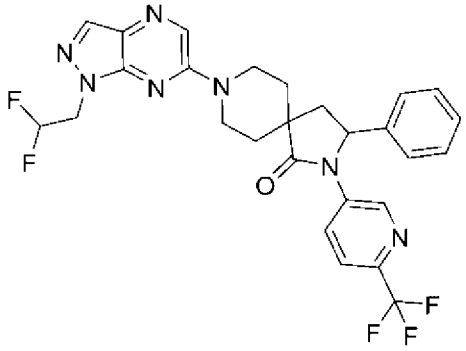
【0922】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 13.0, 8.3, 4.7 Hz, 4H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J = 13.6, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (ddd, J = 14.0, 10.1, 4.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例290：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



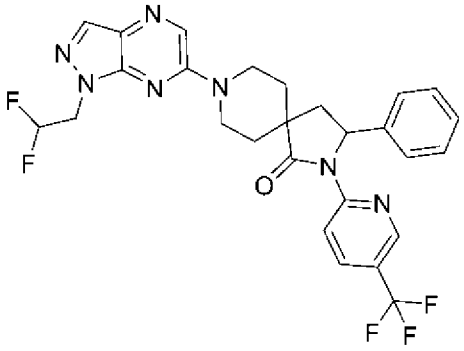
【0923】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(9 mg，31%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 13.9, 5.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (ddd, J = 13.9, 7.1, 4.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例291：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-3-苯基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



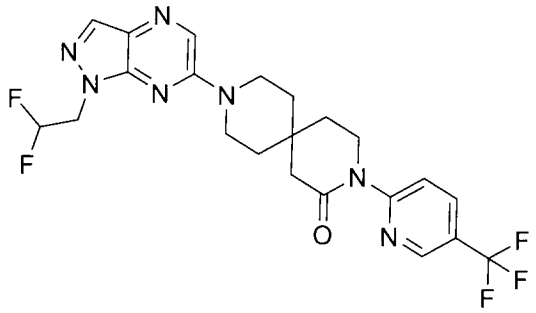
【0924】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，66%)。MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$。

實例292：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-3-苯基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



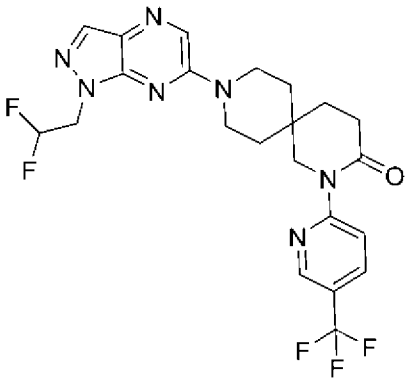
【0925】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(13 mg，64%)。MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$。

實例293：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一碳-2-酮



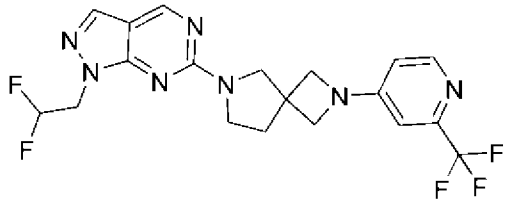
【0926】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，59%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.63 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 7.1, 5.5 Hz, 2H), 3.81 (dtd, J = 25.6, 13.5, 5.7 Hz, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例294：9-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一碳-3-酮



【0927】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (ddd, J = 13.9, 7.3, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (ddd, J = 13.8, 7.6, 4.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (qdt, J = 11.3, 7.2, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

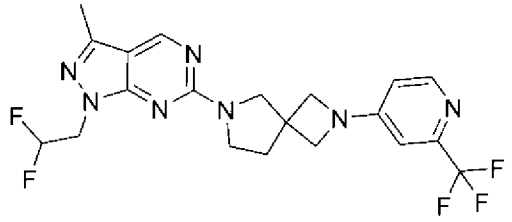
實例295：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0928】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(12.6 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.6 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 440 $[M+H]^+$。

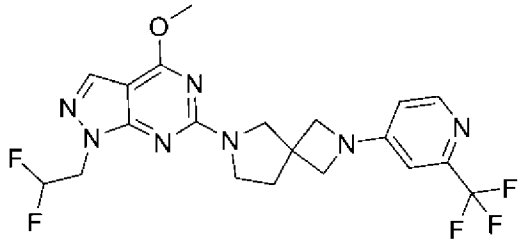
實例296：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-

(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



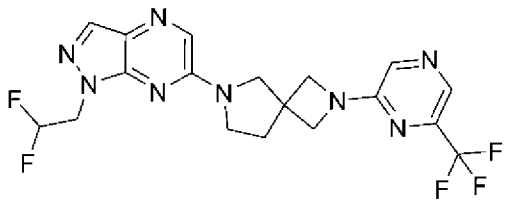
【0929】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例297：6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



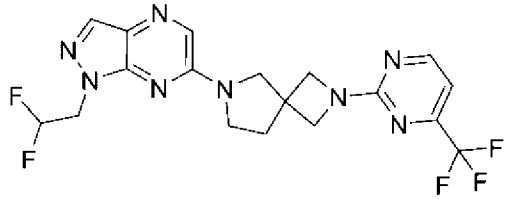
【0930】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 4.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$。

實例298：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



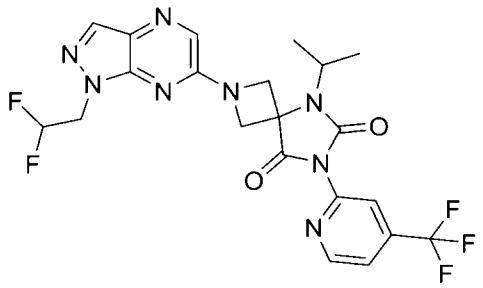
【0931】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(2.4 mg，8%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 5.27 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 11.8, 8.5, 6.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 3.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12 (dtd, J = 17.7, 13.2, 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例299：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



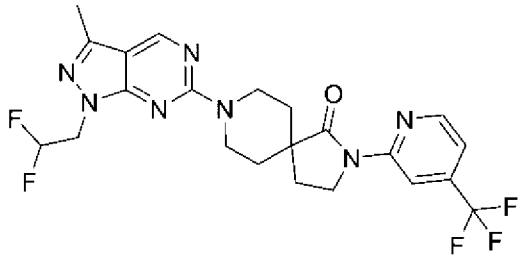
【0932】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (tdd, J = 55.6, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例300：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-5-(丙-2-基)-7-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6,8-二酮



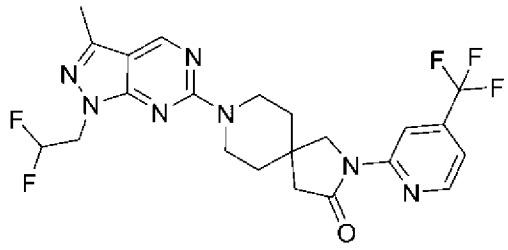
【0933】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(2.6 mg，12%)。MS *m/z*: 511 $[M+H]^+$。

實例301：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0934】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.19 (ddt, J = 60.2, 55.8, 3.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

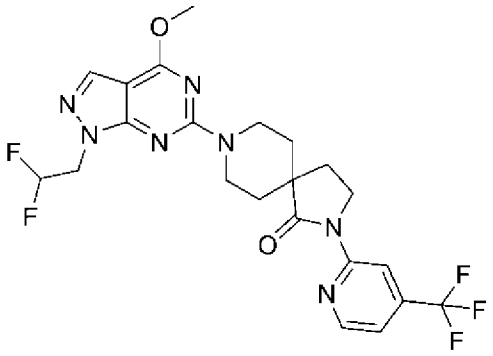
實例302：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0935】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，

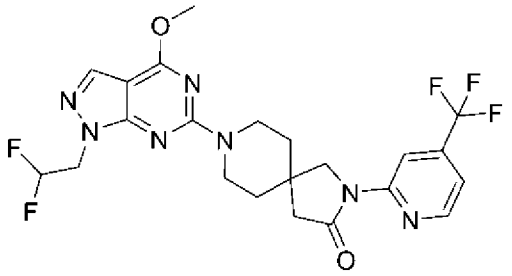
75%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (dt, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 6.7, 4.5, 2.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例303：8-[1-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



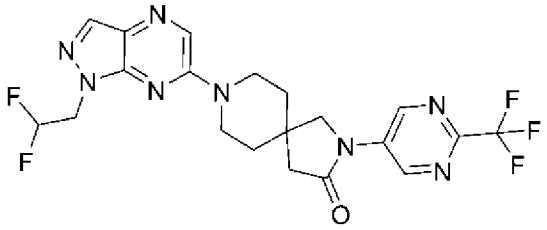
【0936】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H, 與$CDCl_3$峰重疊), 6.20 (tt, J = 55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 13.7, 4.5 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.40 (ddd, J = 13.8, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03 (ddd, J = 13.5, 10.8, 4.3 Hz, 2H), 1.65 (dt, J = 13.8, 3.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$。

實例304：8-[1-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



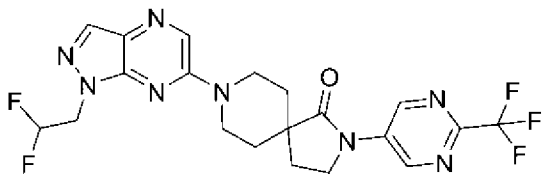
【0937】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，75%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 13.7, 7.0, 4.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.75 (td, J = 4.6, 1.9 Hz, 4H). MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$。

實例305：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



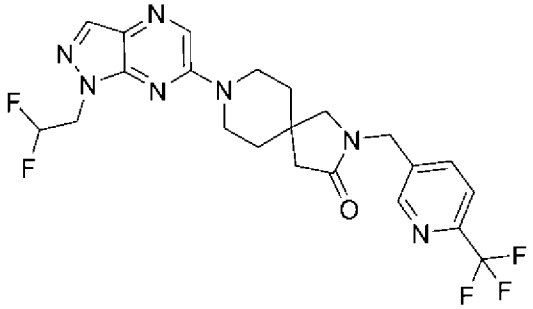
【0938】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5 mg，96%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 14.0, 5.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.91 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例306：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



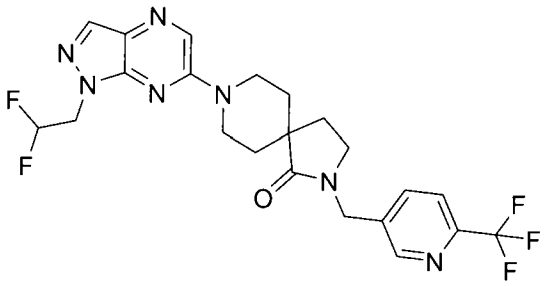
【0939】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.35 (dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 (ddd, J = 13.5, 9.9, 3.3 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J = 13.8, 9.9, 4.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例307：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



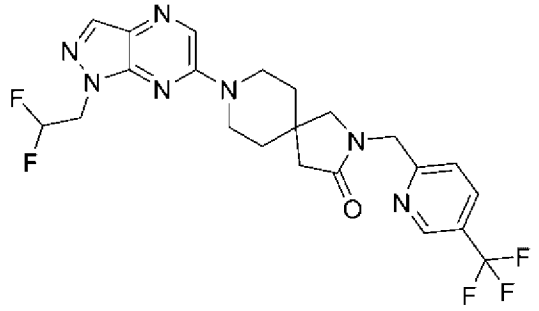
【0940】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 13.8, 6.4, 4.1 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J = 13.9, 8.6, 3.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.73 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例308：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0941】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(24 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

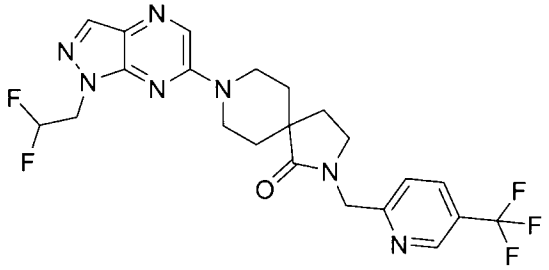
實例309：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0942】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，48%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 4H), 3.86 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.2 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.8, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.77 (qt, J = 13.3, 6.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

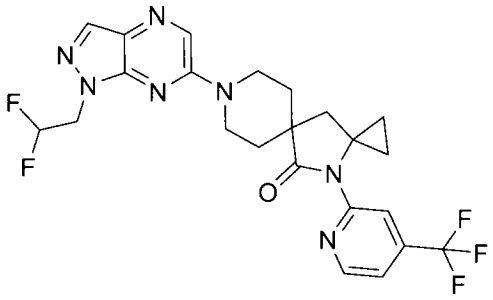
實例310：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟

甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0943】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 4H), 4.35 (dt, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.67 - 1.62 (m, 2H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

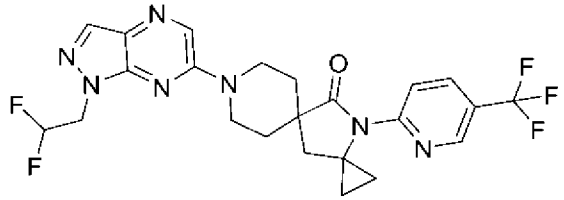
實例311：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-12-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-8,12-二氮雜二螺[2.1.5^5.2^3]十二碳-11-酮



【0944】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (ddd, J = 13.6, 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 13.3, 9.6, 3.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 0.70 - 0.63 (m, 2H). MS *m/z*: 508 $[M+H]^+$。

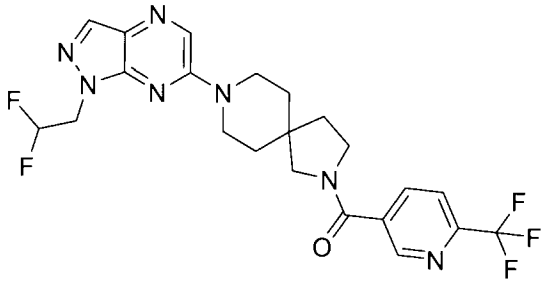
實例312：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-12-[5-(三氟

甲基)吡啶-2-基]-8,12-二氮雜二螺[2.1.5^5.2^3]十二碳-11-酮



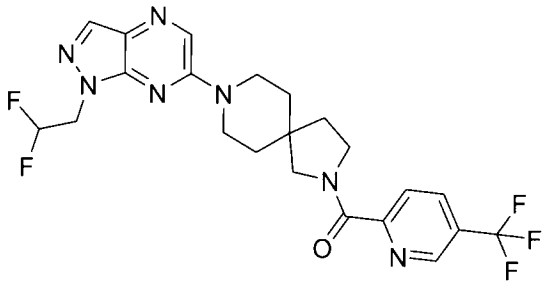
【0945】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.32 (dt, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J = 13.4, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 0.71 - 0.60 (m, 2H). MS *m/z*: 508 $[M+H]^+$。

實例313：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



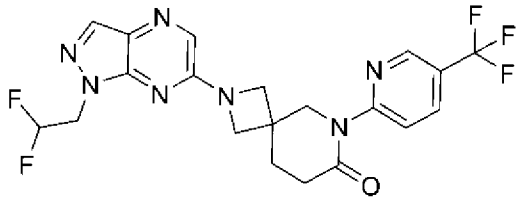
【0946】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.20 (tdt, J = 55.6, 12.9, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (qd, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.99 (ddd, J = 13.7, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例314：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



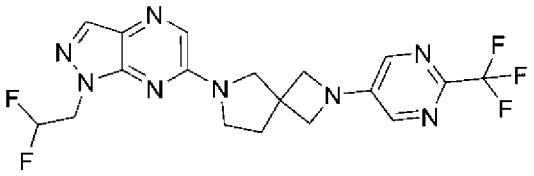
【0947】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，83%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 3H), 6.21 (tdt, J = 55.6, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (tdd, J = 13.8, 9.7, 4.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 6H), 1.93 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例315：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-7-酮



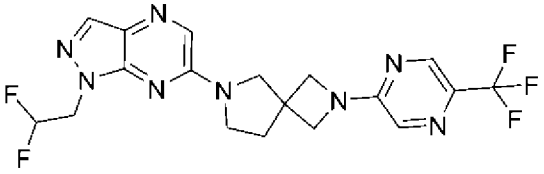
【0948】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (dt, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例316：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



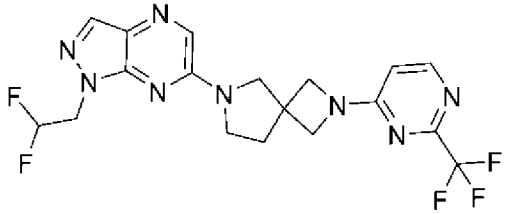
【0949】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(8 mg，30.04%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例317：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0950】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，71.35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

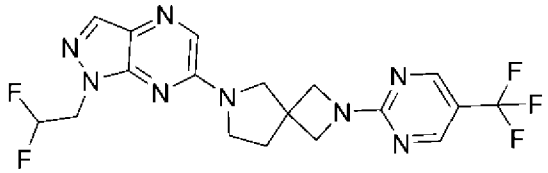
實例318：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0951】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，60.09%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (s,

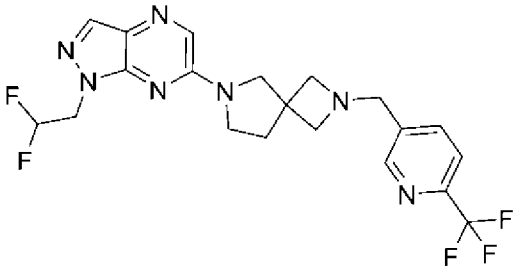
1H), 7.97 (s, 1H), 6.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.32 - 4.09 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例319：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0952】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg，56.33%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 - 8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

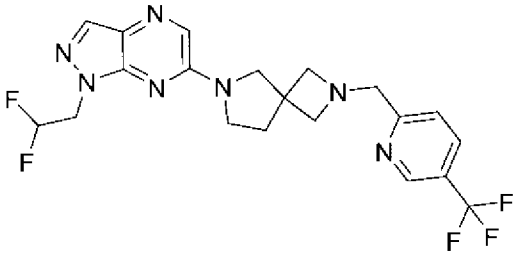
實例320：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【0953】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，43.77%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 2.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

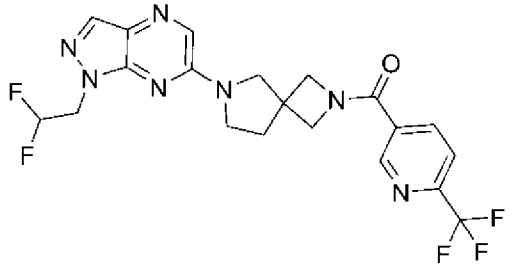
實例321：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟

甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



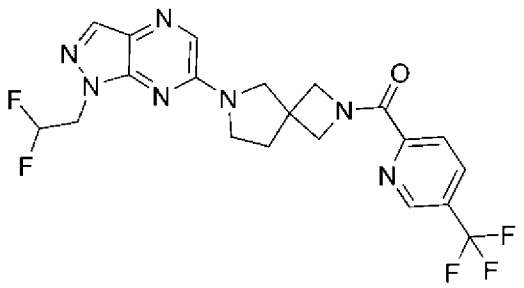
【0954】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10 mg，36.47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.60-3.53 (m, 4H), 2.32 (d, J = 7.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例322：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



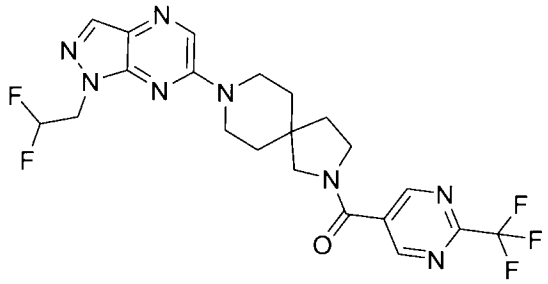
【0955】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(9 mg，31.85%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.46 - 4.23 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (dt, J = 18.4, 6.8 Hz, 2H), 244-2.34 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例323：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



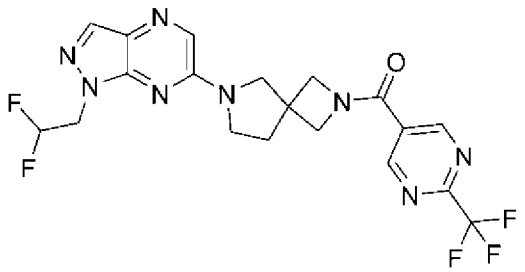
【0956】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，63.69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.88 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 3.74 (dtd, J = 17.8, 10.9, 6.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例324：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



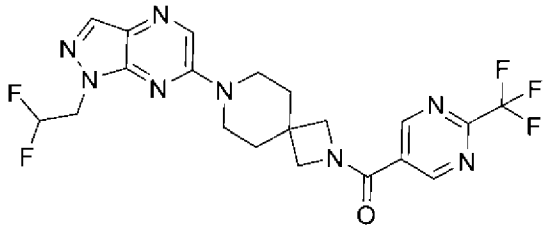
【0957】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，83.12%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.41 (s, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例325：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



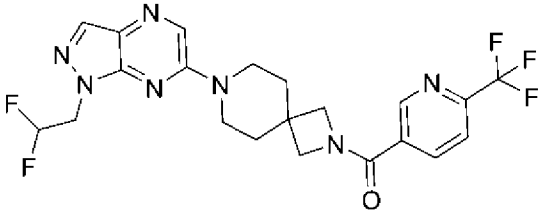
【0958】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(13 mg，45.9%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.49 - 4.25 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (dt, J = 14.9, 6.8 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例326：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



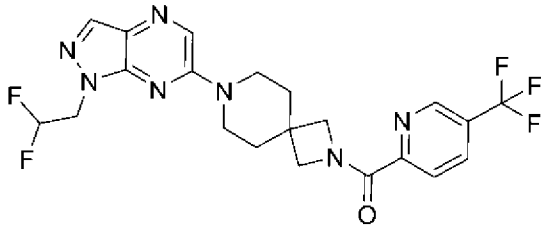
【0959】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，42.88%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85-3.66 (m, 4H), 2.04-1.93 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例327：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



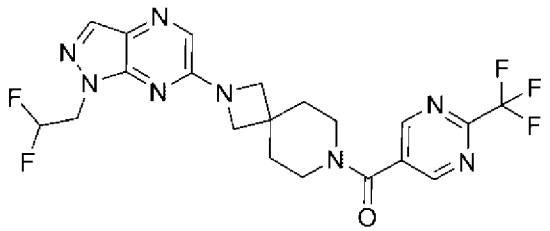
【0960】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(11 mg，39.39%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.83-3.66 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例328：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0961】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，68.04%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 1.96 (dd, J = 7.3, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

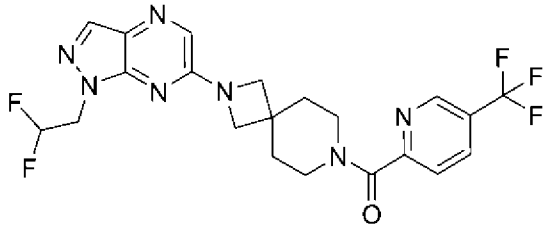
實例329：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0962】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，

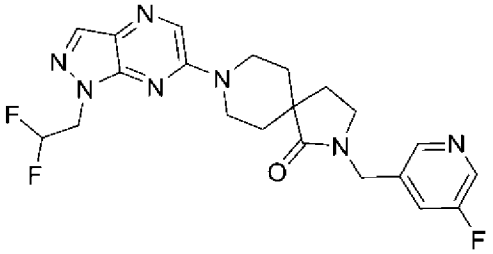
28.59%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.08-1.90 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例330：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0963】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(9 mg，32.23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.85 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 4H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

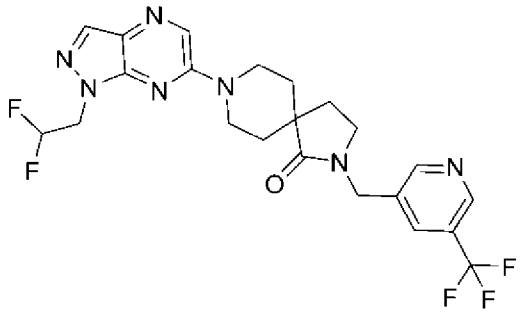
實例331：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0964】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，56.63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (dt, J=6.8, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.53 (s,

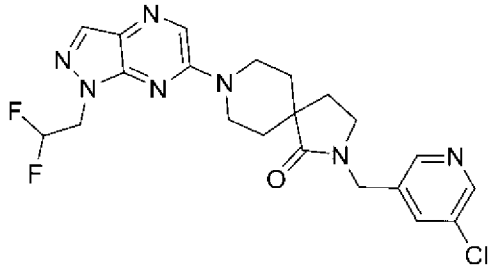
2H), 4.36 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 2H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例332：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0965】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，47.52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.82 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (dt, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.45 (ddd, J = 13.6, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

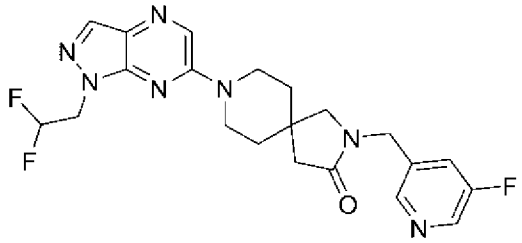
實例333：2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0966】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，58.25%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d,

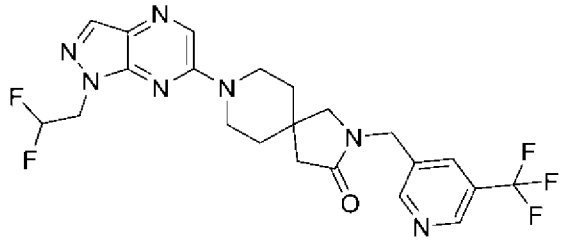
J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

實例334：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0967】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，45.3%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.87 (ddd, J = 14.0, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.57 (ddd, J = 13.8, 8.5, 3.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

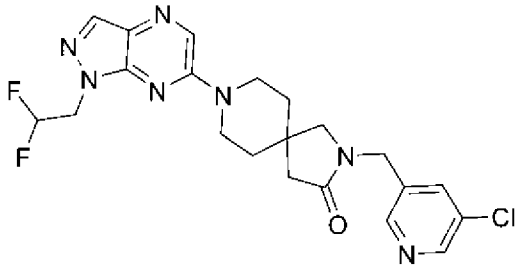
實例335：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0968】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，54.31%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 - 8.82 (m, 1H), 8.73 (d, J =

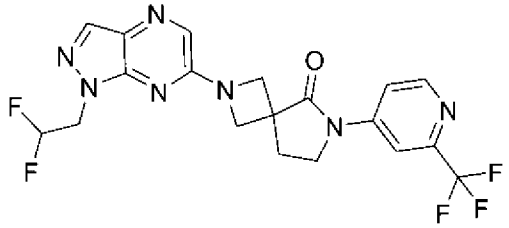
1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J = 13.8, 8.7, 3.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例336：2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0969】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，58.25%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 13.9, 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J = 13.8, 8.5, 3.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

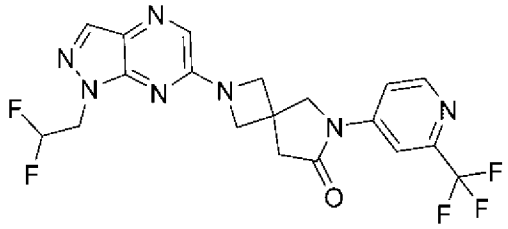
實例337：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【0970】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，47.51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s,

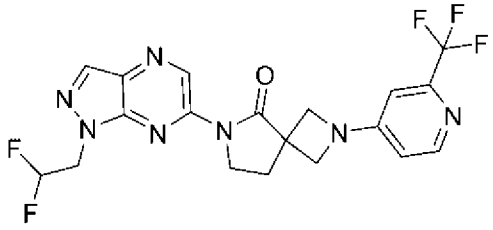
1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例338：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【0971】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10 mg，33.93%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 6.21 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.07 (s, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

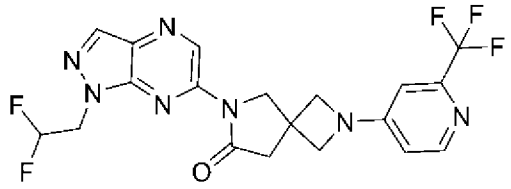
實例339：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【0972】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(7 mg，16.35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.3, 4.3 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.22

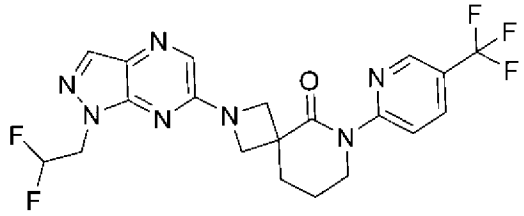
(ddd, J = 8.0, 6.4, 1.7 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 13.7, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例340：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



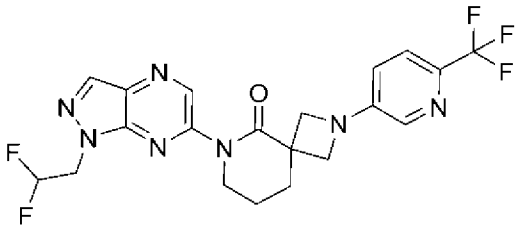
【0973】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(3.3 mg，13%)。MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例341：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-5-酮



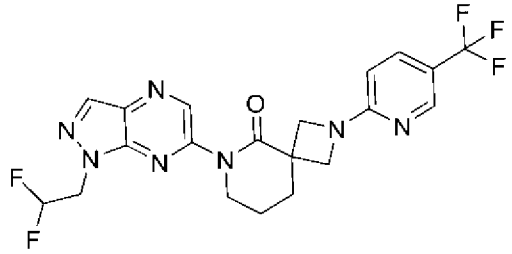
【0974】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(23 mg，79.3%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例342：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-5-酮



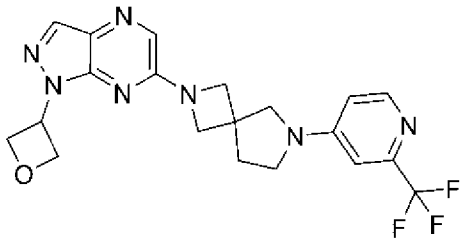
【0975】 按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(19 mg，89.2%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 2H), 4.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.13 (td, J = 7.3, 4.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例343：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-5-酮



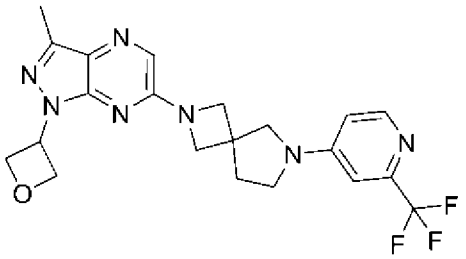
【0976】 按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(18 mg，84.51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (dt, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例344：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



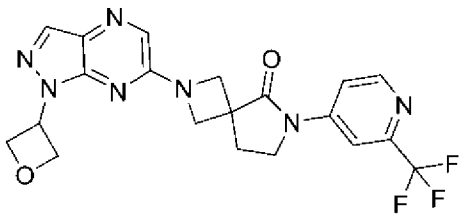
【0977】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，51.06%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 5.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

實例345：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



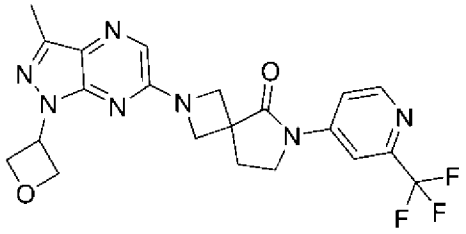
【0978】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，26.38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例346：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



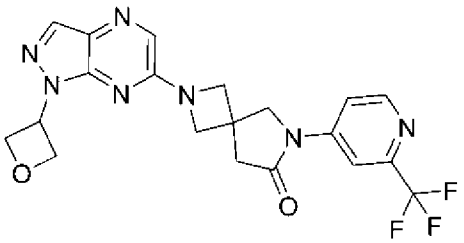
【0979】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(13 mg，44.9%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.95 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例347：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



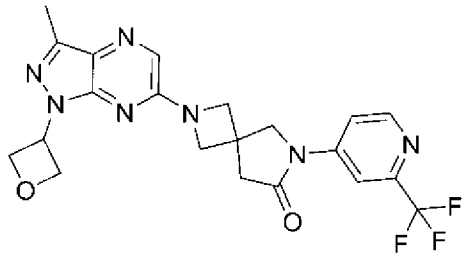
【0980】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，40.18%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.88 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.06 - 4.99 (m, 2H), 4.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例348：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



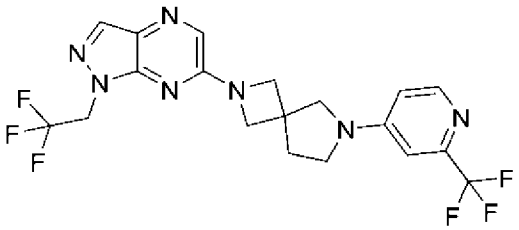
【0981】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4 mg，13.82%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 5.94 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.07 - 5.01 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.06 (s, 2H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例349：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



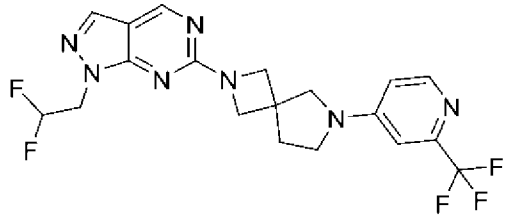
【0982】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，26.79%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例350：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



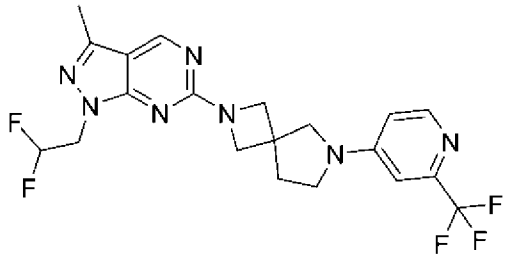
【0983】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，51.37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$。

實例351：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



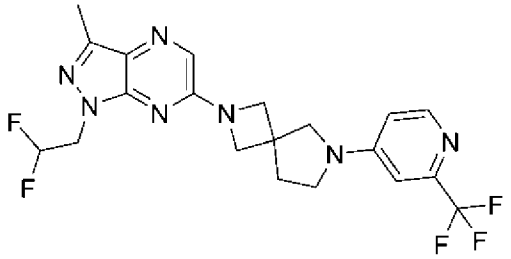
【0984】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，46.79%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 440 $[M+H]^+$。

實例352：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



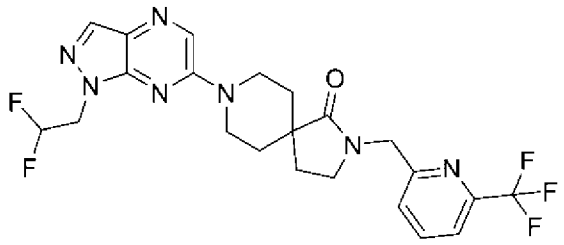
【0985】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，38.87%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.54(td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H)4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例353：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



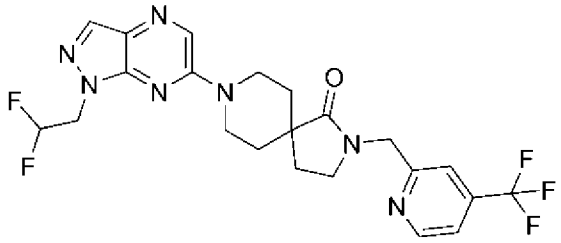
【0986】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，48.58%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例354：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



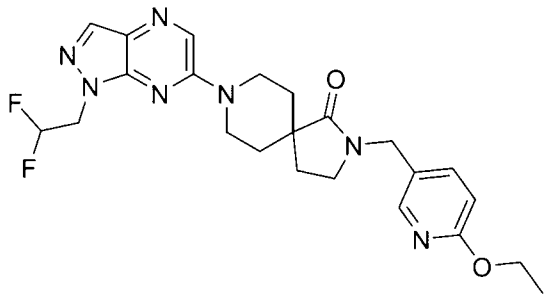
【0987】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(13 mg，44.13%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 4H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.65 (dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例355：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



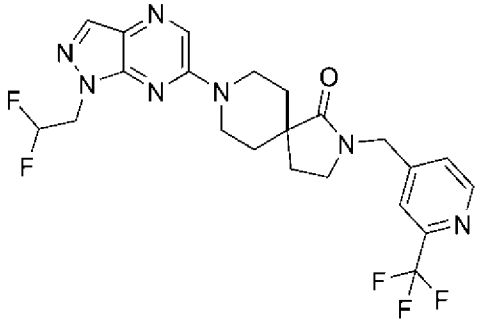
【0988】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，67.89%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.35 (td, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 6H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例356：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(6-乙氧基吡啶-3-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



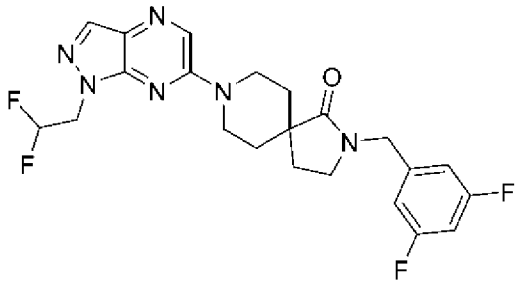
【0989】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，60.63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 4H), 3.42 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例357：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



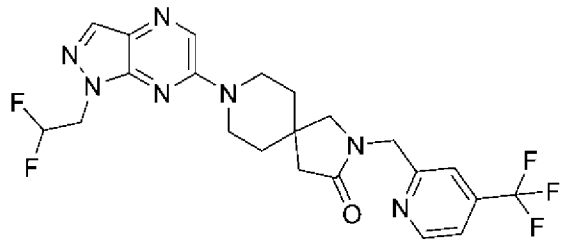
【0990】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，40.73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 13.5, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例358：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0991】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(21 mg，76.37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.35 (td, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 6H). MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

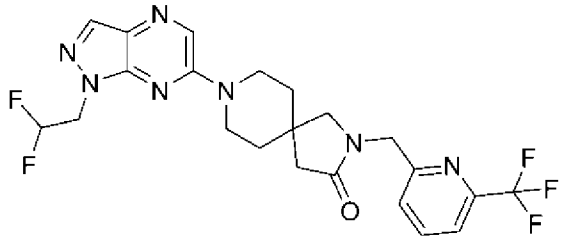
實例359：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0992】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，74.67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.7, 6.6, 4.1 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.8, 8.1, 3.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

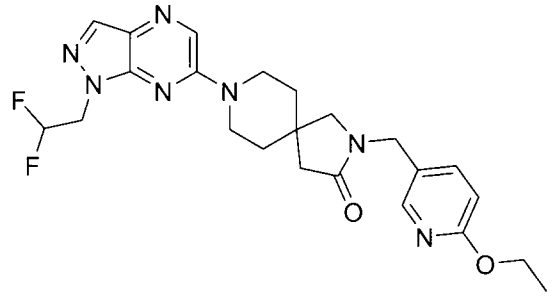
實例360：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟

甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



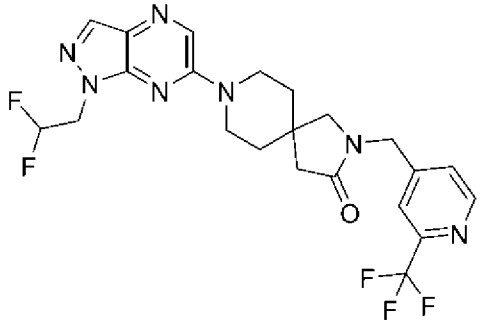
【0993】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，67.89%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.65 (td, td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 3.76 (ddt, J = 36.0, 13.9, 5.7 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例361：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(6-乙氧基吡啶-3-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



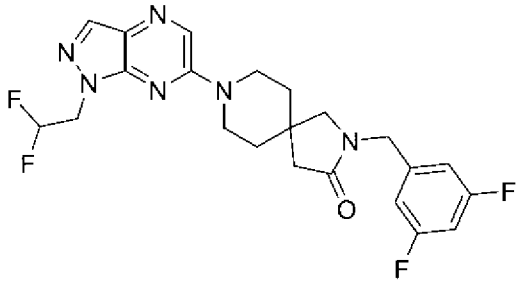
【0994】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17 mg，60.63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J = 13.7, 8.4, 3.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例362：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0995】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，40.73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.9, 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.9, 8.7, 3.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

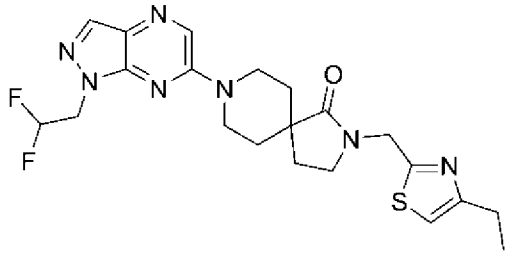
實例363：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【0996】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(23 mg，83.64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 3H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (ddd, J = 13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.9, 8.6, 3.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.79-1.68 (m, 4H). MS

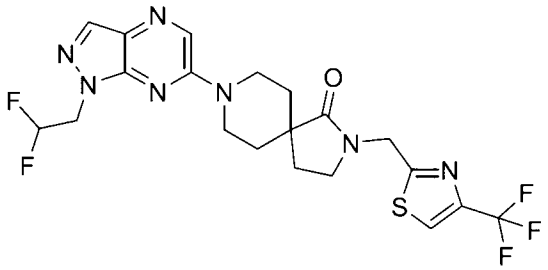
m/z: 463 $[M+H]^+$。

實例364：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0997】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，58.3%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.86 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (dt, J = 13.6, 4.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 2.79 (qd, J = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 12.9, 8.4, 3.7 Hz, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

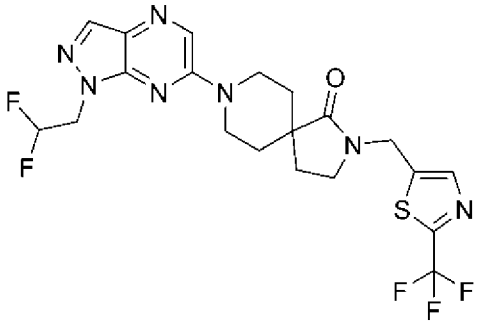
實例365：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0998】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6 mg，20%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (dt, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 4H), 2.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.8, 9.9, 4.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J

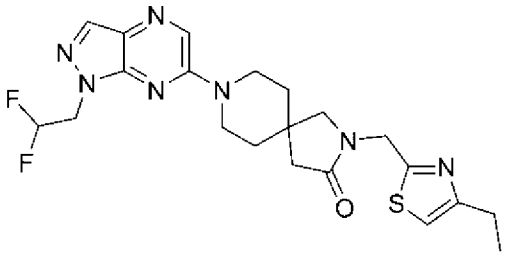
= 5.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

實例366：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



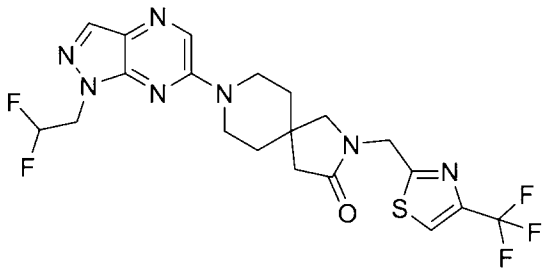
【0999】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(4 mg，13%)。MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

實例367：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



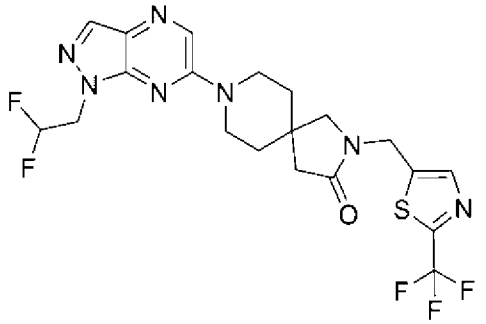
【1000】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，69.23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (qd, J = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.77 (q, J = 5.6 Hz, 4H), 1.29 (s, 3H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

實例368：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



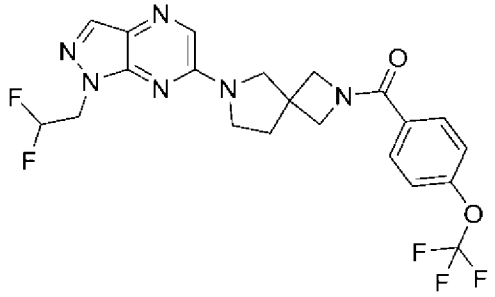
【1001】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，26.83%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.69 (dt, J = 13.9, 5.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.78 (t, J = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

實例369：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1002】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(3 mg，10%)。MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

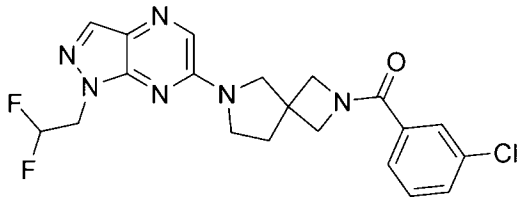
實例370：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1003】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(22 mg，

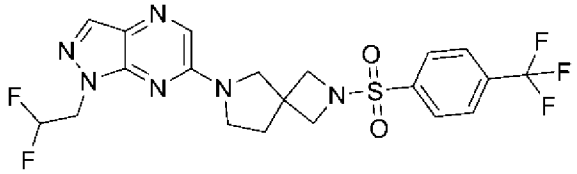
78.16%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.19 (m, 4H), 3.87 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例371：2-(3-氯苯甲醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1004】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(16 mg，63.04%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 4H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 22.2, 7.1 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

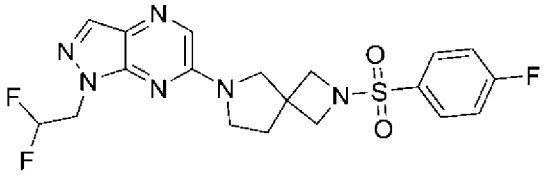
實例372：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)苯磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1005】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.3 mg，43.78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m,

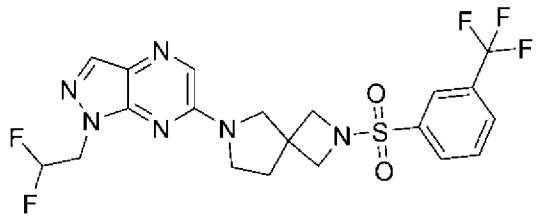
2H), 7.89 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 2.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

實例373：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(4-氟苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



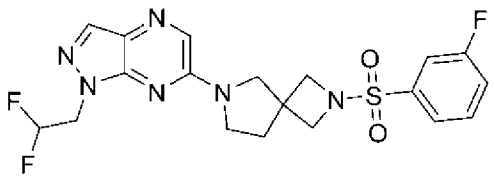
【1006】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，51.17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 2.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。

實例374：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)苯磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



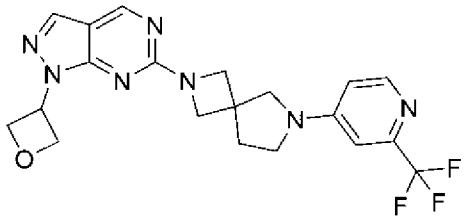
【1007】按照通用程序A，得到呈灰白色油狀之所需產物(13.7 mg，45.09%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (td, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (ddt, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 2.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

實例375：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(3-氟苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



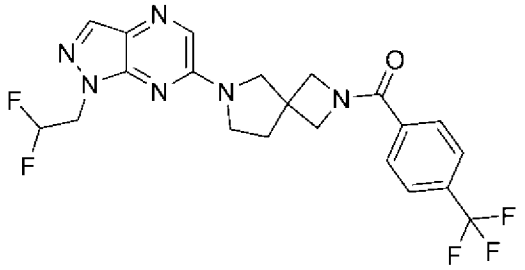
【1008】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.5 mg，49.35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (tdd, J = 8.2, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 2.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。

實例376：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



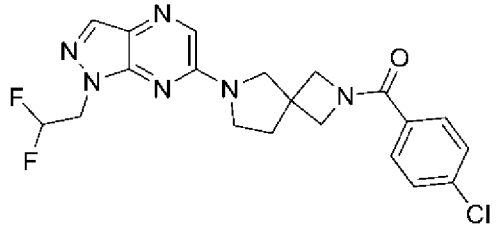
【1009】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(10.23 mg，34.82%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (tt, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.10 - 4.99 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

實例377：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



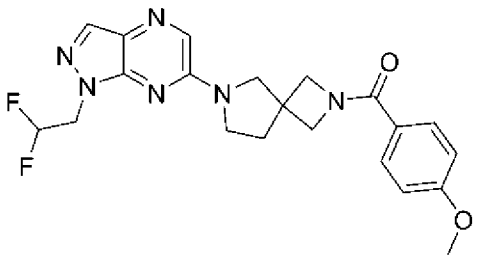
【1010】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(18 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 2.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 467 $[M+H]^+$。

實例378：2-(4-氯苯甲醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



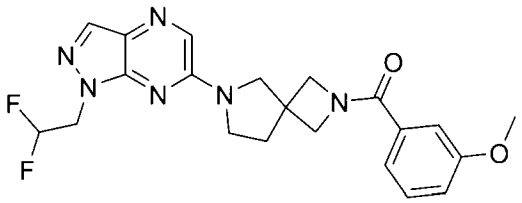
【1011】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，76%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 23.3, 6.9 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

實例379：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



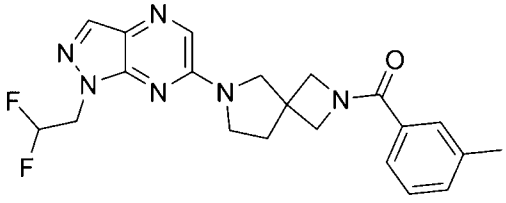
【1012】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(21 mg，81%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 3.84 (s, 5H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.34 (q, J = 6.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

實例380：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(3-甲氧基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



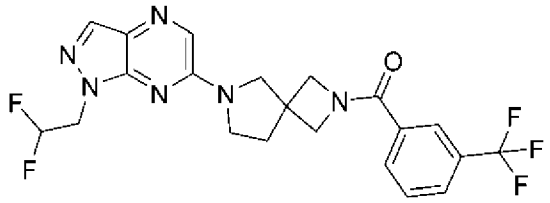
【1013】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(19 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 4H), 3.84 (s, 5H), 3.70 (dt, J = 25.1, 6.9 Hz, 2H), 2.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

實例381：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(3-甲基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



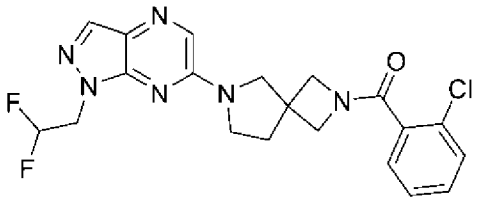
【1014】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(17 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 4H), 3.85 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 25.8, 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 413 $[M+H]^+$。

實例382：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1015】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 10.1 Hz, 3H), 3.88 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.72 (dt, J = 21.8, 6.9 Hz, 2H), 2.36 (q, J = 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 467 $[M+H]^+$。

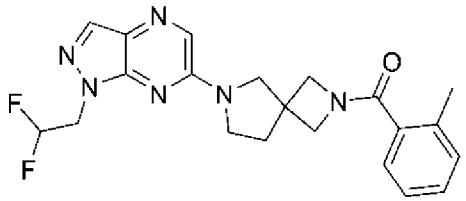
實例383：2-(2-氯苯甲醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1016】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，

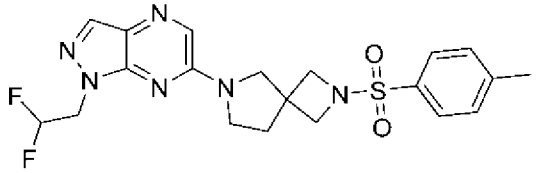
76%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (ddd, J = 10.7, 7.5, 5.9 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H). MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

實例384：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1017】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(22 mg，88%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.83 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (ddt, J = 25.9, 12.7, 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 413 $[M+H]^+$。

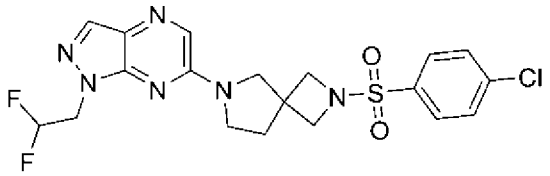
實例385：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(4-甲基苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1018】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(19 mg，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td,

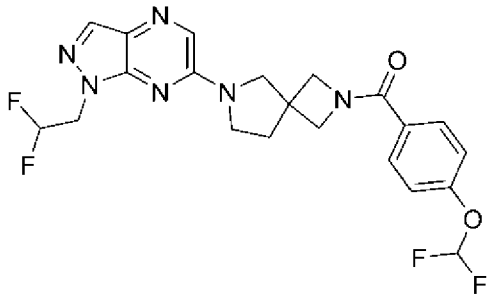
J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

實例386：2-(4-氯苯磺醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



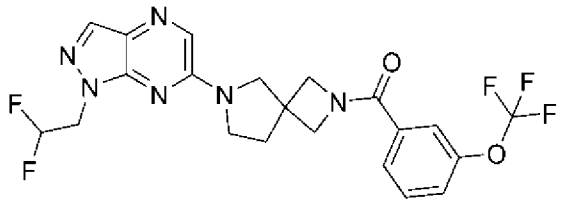
【1019】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(26 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 2.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例387：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



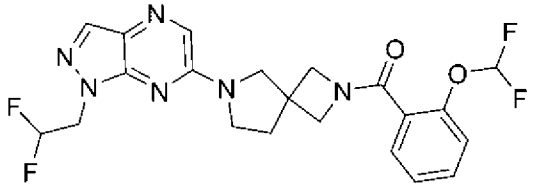
【1020】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(18 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.56 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.41 - 4.19 (m, 4H), 3.86 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.35 (q, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 465 $[M+H]^+$。

實例388：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



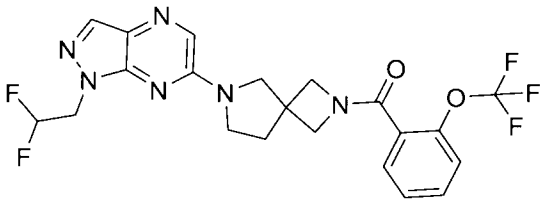
【1021】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，65.14%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (ddt, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.42 - 4.19 (m, 4H), 3.87 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 21.2, 6.8 Hz, 2H), 2.36 (q, J = 6.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例389：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



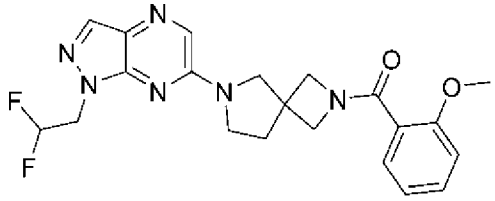
【1022】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，67.66%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (ddd, J = 10.7, 7.5, 5.9 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H). MS *m/z*: 465 $[M+H]^+$。

實例390：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1023】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (ddd, J = 10.7, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

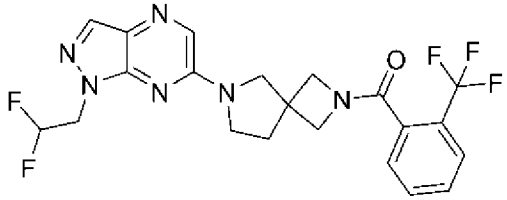
實例391：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲氧基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1024】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.00 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 13.5, 4.5, 1.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H),

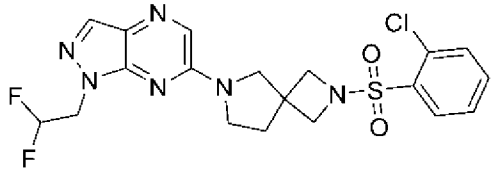
2.31 (ddt, J = 25.8, 12.7, 6.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

實例392：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



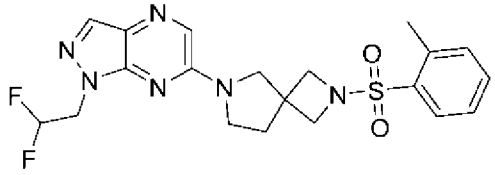
【1025】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.72 (ddd, J = 10.7, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.22 (m, 2H). MS *m/z*: 467 $[M+H]^+$。

實例393：2-(2-氯苯磺醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



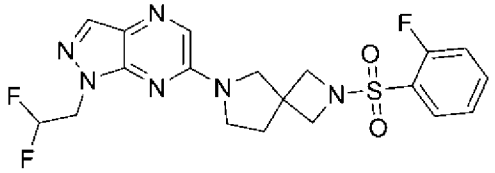
【1026】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，63.49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例394：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲基苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



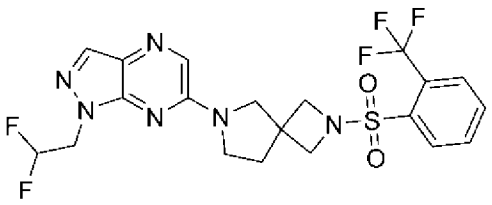
【1027】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(2 mg，22%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.70 (m, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

實例395：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-氟苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



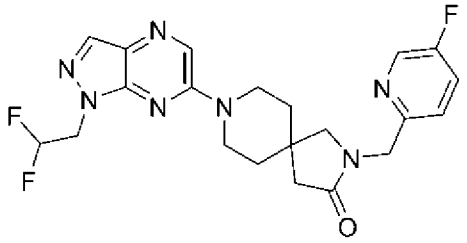
【1028】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(15 mg，54.83%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.34 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。

實例396：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)苯磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



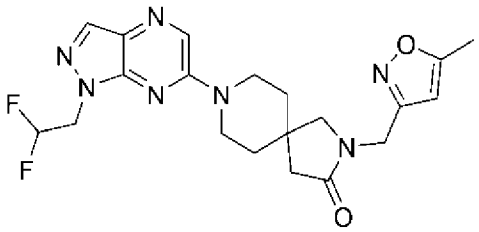
【1029】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(19 mg，62.54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 - 8.16 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

實例397：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



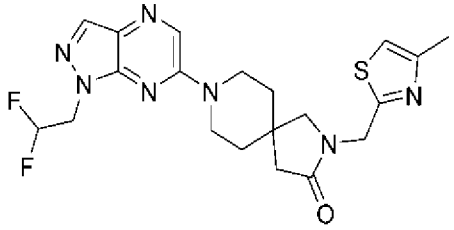
【1030】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(22 mg，55.37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 13.8, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.7, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例398：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



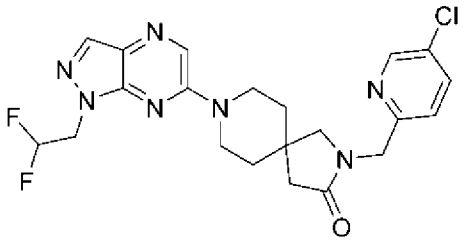
【1031】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，36.38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (dt, J = 13.8, 5.0 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.9, 7.3, 4.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 5H), 1.74 (dq, J = 7.7, 3.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

實例399：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



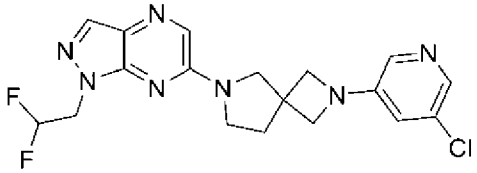
【1032】按照通用程序A，得到呈淺黃色蠟狀之所需產物(14 mg，35.07%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.87 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.82 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.4 Hz, 2H), 3.67 (ddd, J = 13.8, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 5H), 1.82 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$。

實例400：2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



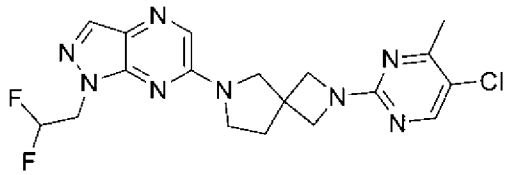
【1033】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(4.7 mg，17.11%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.34 (dt, J = 13.6, 4.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 2.12 - 1.98 (m, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 2H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

實例401：2-(5-氯吡啶-3-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



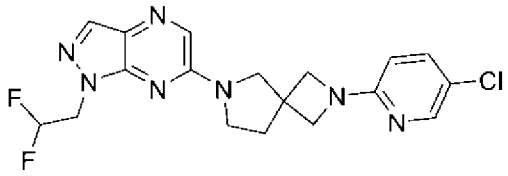
【1034】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(4.2 mg，11.41%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

實例402：2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



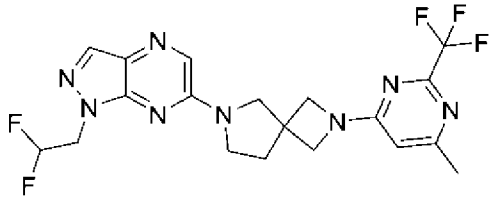
【1035】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(25 mg，65.5%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 421 $[M+H]^+$。

實例403：2-(5-氯吡啶-2-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1036】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(17 mg，46.18%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

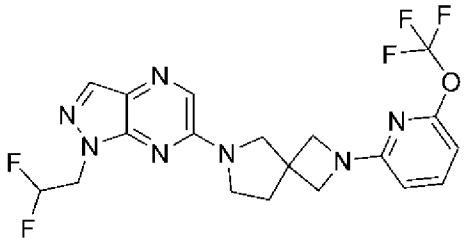
實例404：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1037】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(28 mg，67.94%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.02 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m,

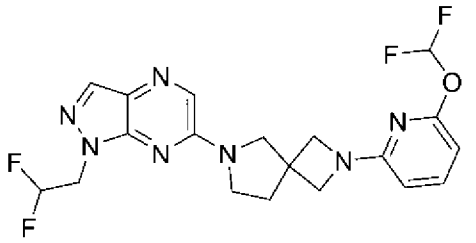
3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例405：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



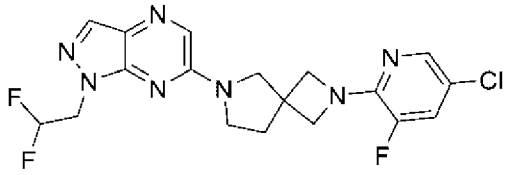
【1038】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5 mg，12.11%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$。

實例406：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



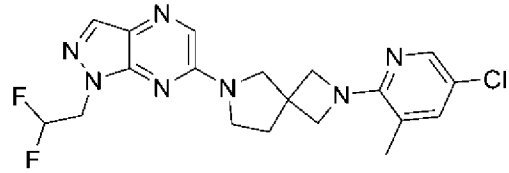
【1039】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(8 mg，20.17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.26 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.05 (d, J = 3.0 Hz, 1 H),4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$。

實例407：2-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



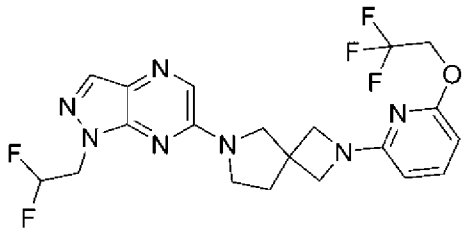
【1040】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(7.5 mg，19.51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 424 $[M+H]^+$。

實例408：2-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



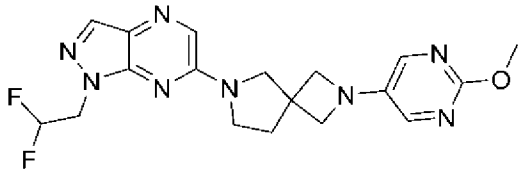
【1041】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5.5 mg，14.44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 0.8 Hz, 3H). MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$。

實例409：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



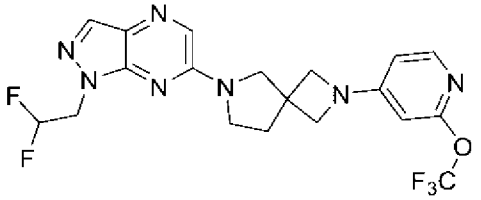
【1042】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6 mg，14.09%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 5.94 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 4H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$。

實例410：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1043】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(8 mg，21.92%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$。

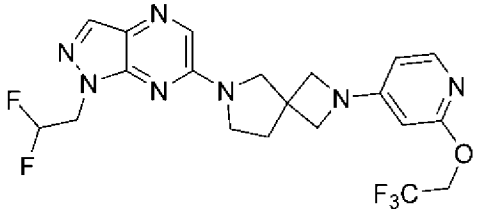
實例411：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1044】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(9 mg，

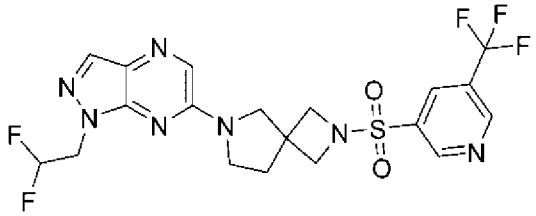
456.6%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 6.35 - 6.10 (m, 2H), 5.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 22 $[M+H]^+$。

實例412：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1045】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6 mg，470.62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 4H), 4.02 - 3.92 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 14 $[M+H]^+$。

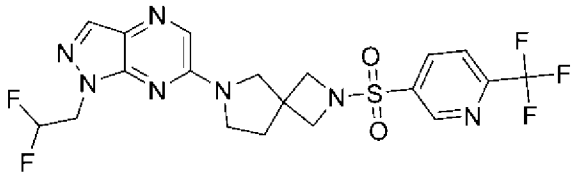
實例413：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1046】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(9 mg，504.55%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 8.1 Hz,

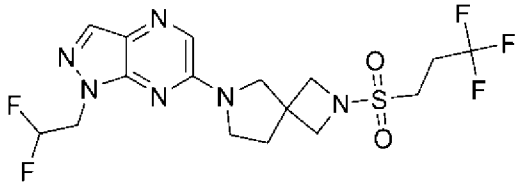
4H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 30 $[M+H]^+$。

實例414：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1047】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(9.9 mg，504.54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.18 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 33 $[M+H]^+$。

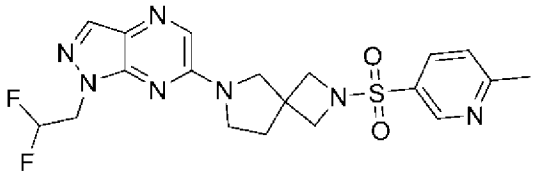
實例415：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(3,3,3-三氟丙烷磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1048】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(9.9 mg，455.54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.64 (dddd, J = 16.7, 14.6, 12.1, 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 36 $[M+H]^+$。

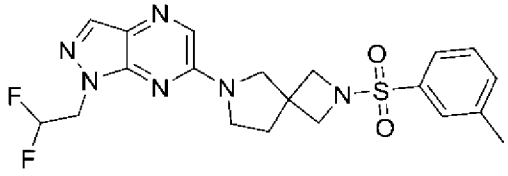
實例416：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(6-甲基吡

啶-3-基)磺醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



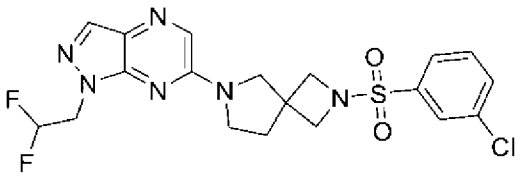
【1049】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(13 mg，450.56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.63 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 49 $[M+H]^+$。

實例417：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-(3-甲基苯磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



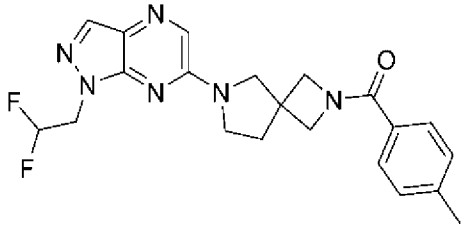
【1050】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(15 mg，449.65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 2H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 54 $[M+H]^+$。

實例418：2-(3-氯苯磺醯基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



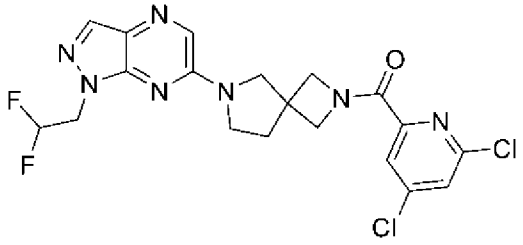
【1051】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(15 mg，469.56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 2.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 53 $[M+H]^+$。

實例419：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(4-甲基苯甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1052】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(36.6 mg，413.59%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 4H), 3.85 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 59 $[M+H]^+$。

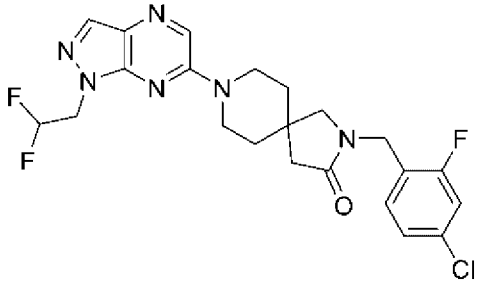
實例420：2-(4,6-二氯吡啶-2-羰基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1053】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(38.4

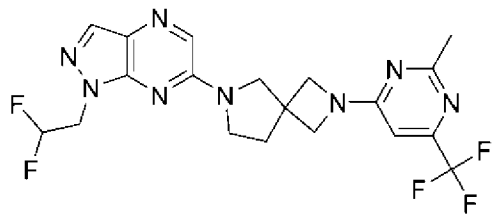
mg，468.69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.74 (td, J = 7.0, 3.9 Hz, 2H), 2.37 (td, J = 6.8, 3.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 54 $[M+H]^+$。

實例421：2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1054】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(44.4 mg，479.75%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 14.4, 8.8, 2.0 Hz, 2H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.8, 6.5, 4.1 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J = 13.8, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.70 (dqt, J = 13.2, 8.3, 4.0 Hz, 4H). MS *m/z*: 62 $[M+H]^+$。

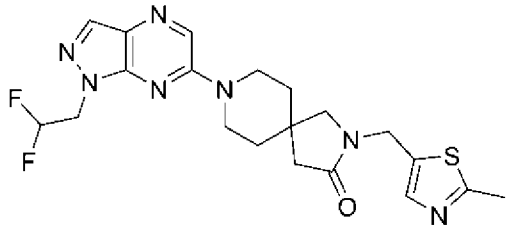
實例422：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1055】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(49.7 mg，

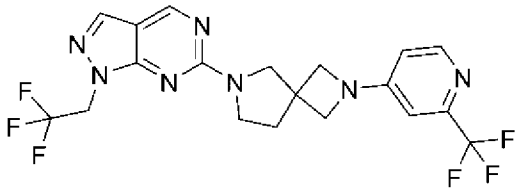
455.49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 72 $[M+H]^+$。

實例423：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



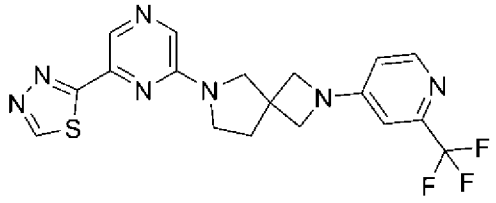
【1056】按照通用程序A，得到呈棕色油狀之所需產物(8.8 mg，448.57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 4H), 3.86 (ddd, J = 13.9, 6.5, 4.2 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.8, 8.2, 3.9 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H). MS *m/z*: 13 $[M+H]^+$。

實例424：6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



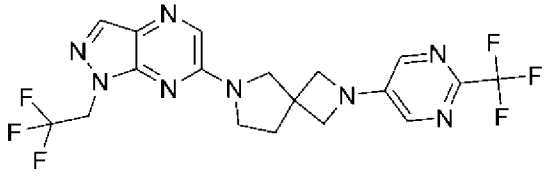
【1057】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(11 mg，458.5%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.86 (d, J = 67.9 Hz, 4H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 24 $[M+H]^+$。

實例425：6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



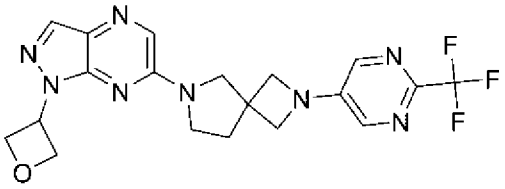
【1058】按照通用程序A，得到呈黃色蠟狀之所需產物(16 mg，420.52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 37 $[M+H]^+$。

實例426：6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1059】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(25 mg，459.59%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 60 $[M+H]^+$。

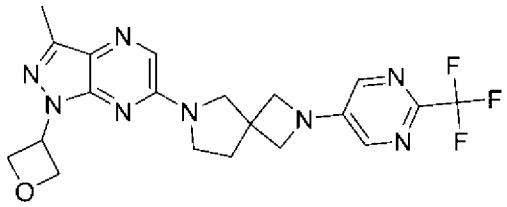
實例427：6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1060】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(22.5

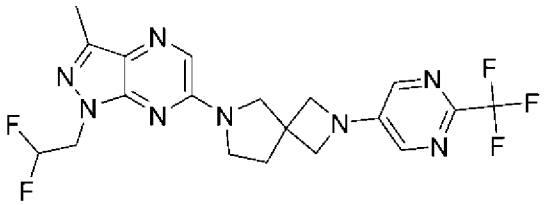
mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 5.97 - 5.88 (m, 1H), 5.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

實例428：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



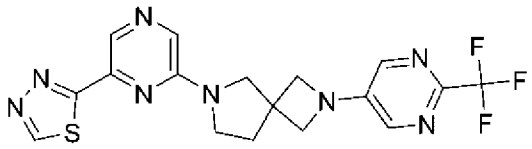
【1061】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例429：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



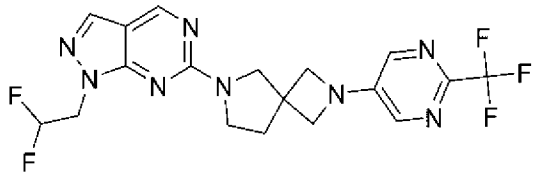
【1062】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(32 mg，54%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例430：6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



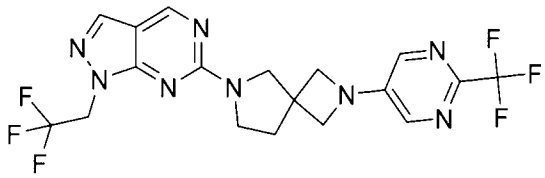
【1063】按照通用程序A，得到呈淺黃色蠟狀之所需產物(22 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 421 $[M+H]^+$。

實例431：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1064】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(7.7 mg，15%)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

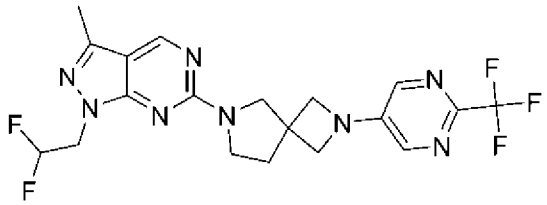
實例432：6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1065】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，22%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.87 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 459 $[M+H]^+$。

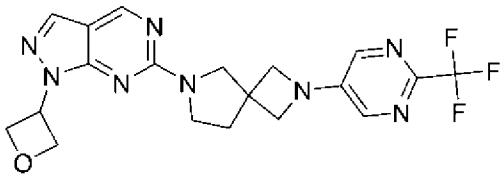
實例433：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-

(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



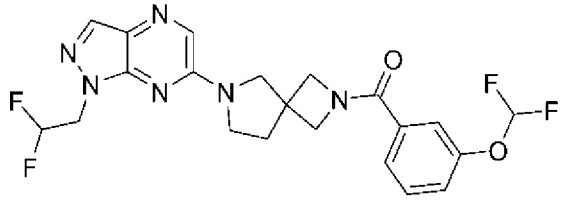
【1066】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(27 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例434：6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1067】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.5 mg，21%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 5.95 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

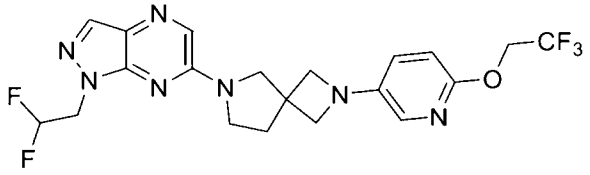
實例435：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1068】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，

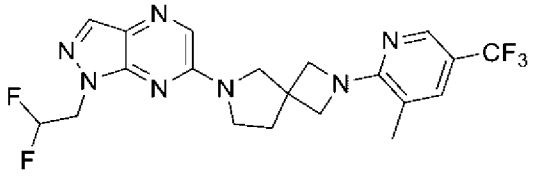
64%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 0H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.41 - 4.18 (m, 4H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (dt, J = 27.3, 7.3 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例436：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



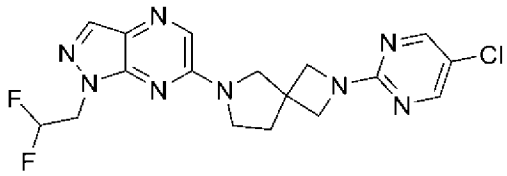
【1069】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5 mg，12%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 4H), 3.94 - 3.82 (m, 6H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$。

實例437：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



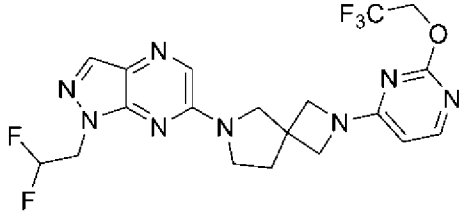
【1070】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(14 mg，34%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例438：2-(5-氯嘧啶-2-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



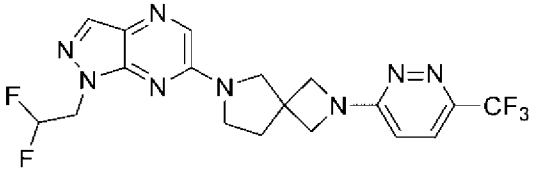
【1071】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22 mg，60%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 408 $[M+H]^+$。

實例439：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



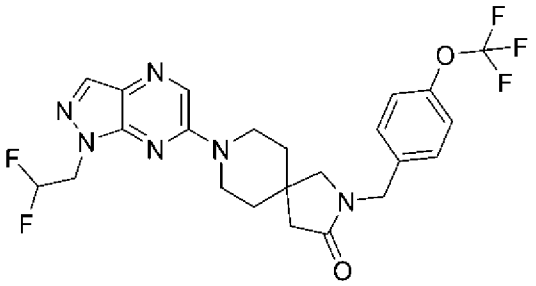
【1072】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(24 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例440：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



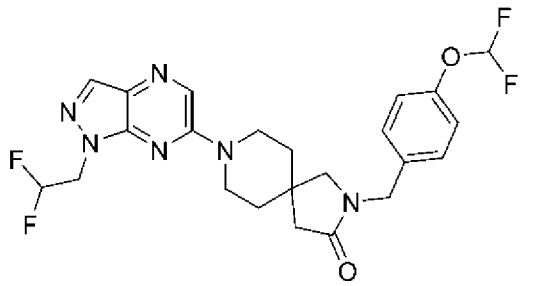
【1073】 按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(12 mg，30%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

實例441：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1074】 按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(31 mg，68%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.85 (ddd, J = 13.8, 6.7, 3.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$。

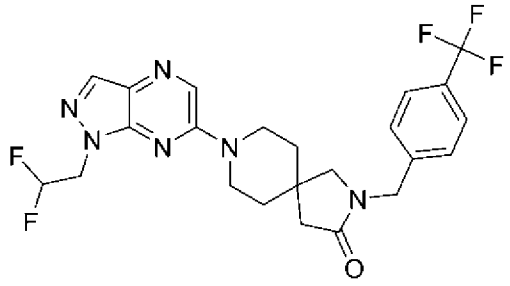
實例442：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(二氟甲氧基)苯基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1075】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(30 mg，

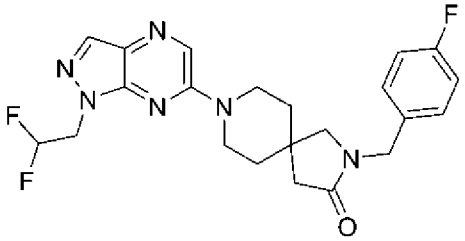
30%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.8, 6.6, 3.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 494 $[M+H]^+$。

實例443：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1076】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(28 mg，64%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 0H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.19 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.7, 6.6, 3.9 Hz, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

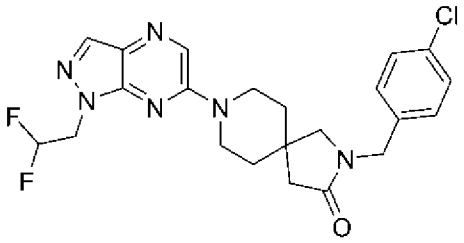
實例444：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(4-氟苯基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1077】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(27 mg，

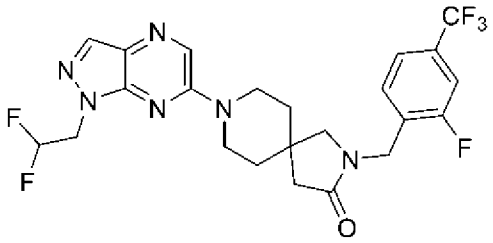
68%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 13.8, 6.6, 3.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例445：2-[(4-氯苯基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1078】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，49%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.8, 6.7, 3.9 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.8, 8.6, 3.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

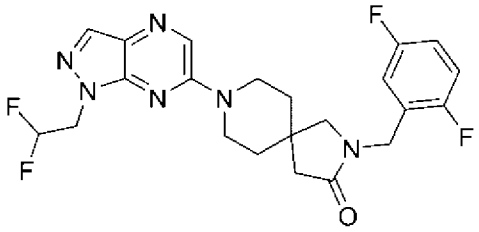
實例446：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1079】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(30 mg，66%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 -

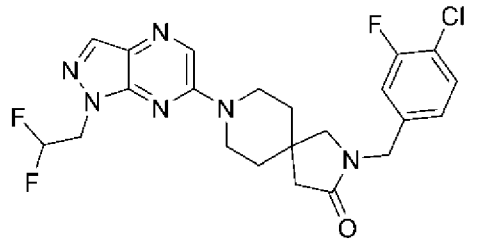
7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (ddd, J = 13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.2, 8.5, 3.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$。

實例447：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[(2,5-二氟苯基)甲基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1080】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(32 mg，78%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 3H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.53 - 4.50 (m, 2H), 3.87 (ddd, J = 13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.8, 8.5, 3.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 4H). MS *m/z*: 464 $[M+H]^+$。

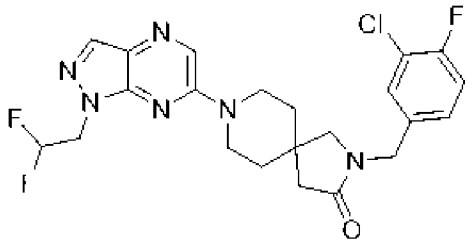
實例448：2-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1081】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(34 mg，80%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz,

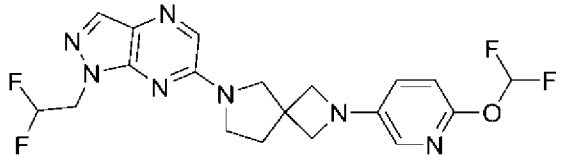
1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.8, 6.6, 3.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

實例449：2-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1082】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(36 mg，84%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.7, 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 13.9, 8.6, 3.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

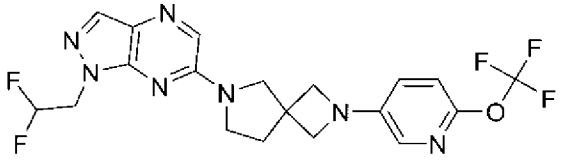
實例450：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1083】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(12 mg，18%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 6H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9

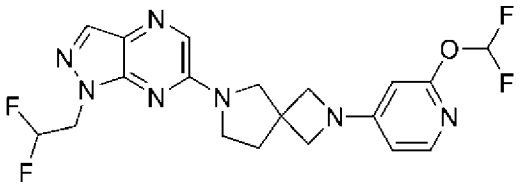
Hz, 2H). MS *m/z*: 439 $[M+H]^+$。

實例451：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1084】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(4.5 mg，10%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.09 (m, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$。

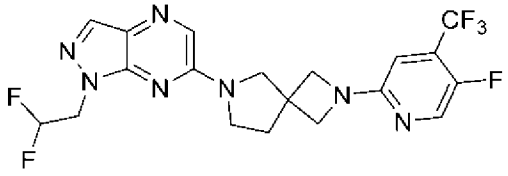
實例452：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1085】按照通用程序A，得到呈黃色油狀之所需產物(36 mg，43%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$。

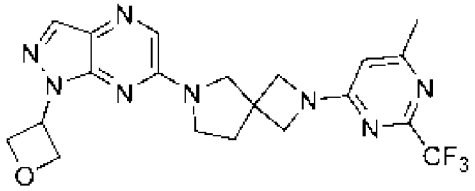
實例453：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-氟-4-

(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



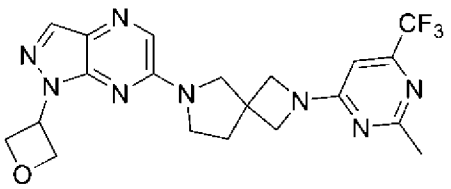
【1086】 按照通用程序A，得到所需產物(10 mg，24%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$。

實例454：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1087】 按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 5.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 22.5 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

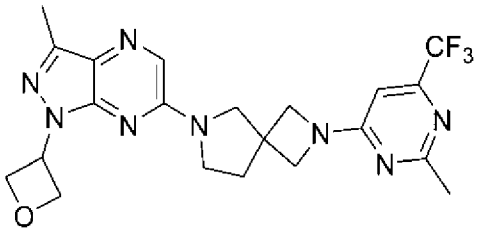
實例455：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1088】 按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(19 mg，

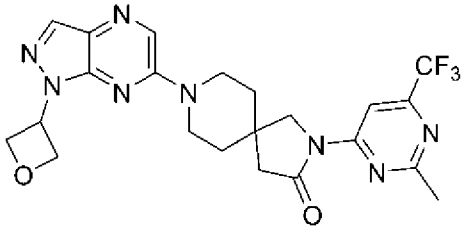
53%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 22.4, 14.4 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例456：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1089】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(19 mg，56%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.95 (ddd, J = 13.7, 6.9, 4.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 13.7, 8.0, 3.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.86 (m, 4H). MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

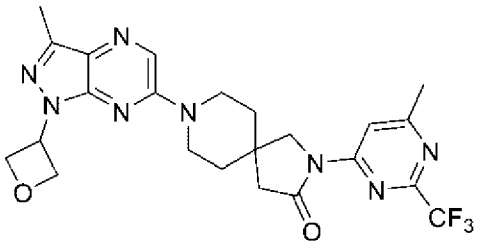
實例457：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1090】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，53%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.99 - 5.87 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.6

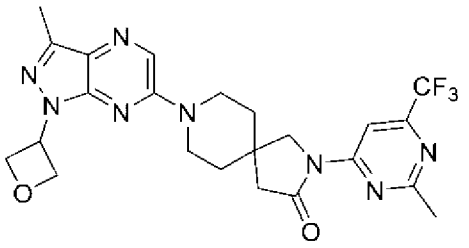
Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 13.8, 6.8, 4.3 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J = 13.7, 7.6, 4.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

實例458：8-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1091】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，43%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (ddd, J = 13.9, 6.9, 3.9 Hz, 2H), 3.69 (ddd, J = 13.7, 8.0, 3.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

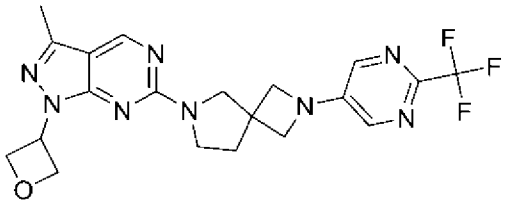
實例459：8-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1092】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 13.9, 6.7, 4.3 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 13.7, 7.4, 4.2

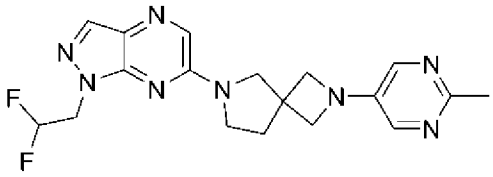
Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 4H). MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

實例460：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



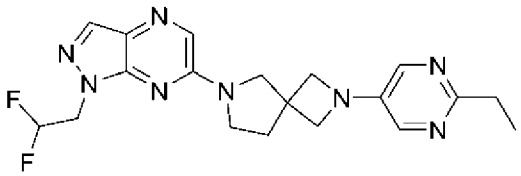
【1093】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(28.9 mg，56%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 5.90 - 5.83 (m, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 7.8, 6.5 Hz, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例461：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



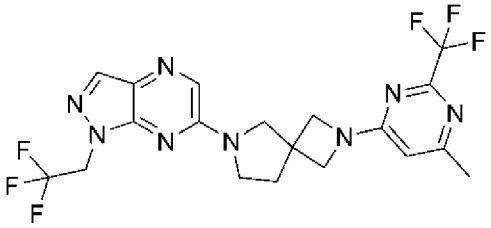
【1094】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(13.2 mg，25%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

實例462：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



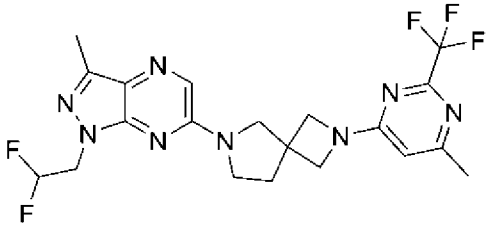
【1095】按照通用程序A，得到呈灰白色蠟狀之所需產物(12.6 mg，23%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

實例463：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1096】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15.2 mg，29%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 24.6 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

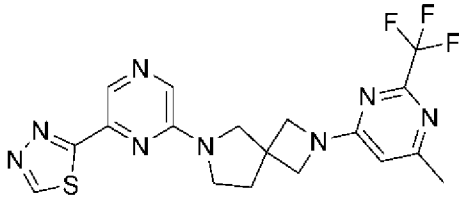
實例464：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1097】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.3

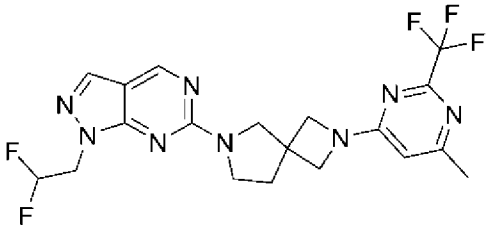
mg，26%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H),6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 26.9 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例465：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡咔-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1098】按照通用程序A，得到呈黃色蠟狀之所需產物(4.8 mg，10%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.17 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

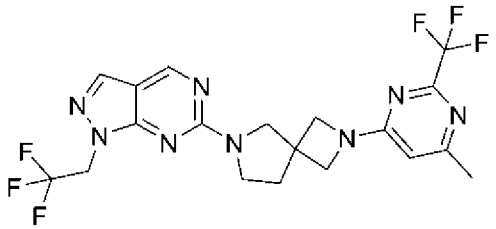
實例466：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1099】按照通用程序A，得到呈黃色蠟狀之所需產物(7 mg，11%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 2H), 4.64 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

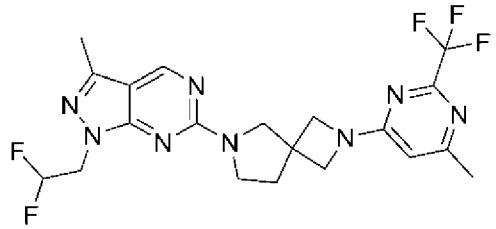
實例467：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



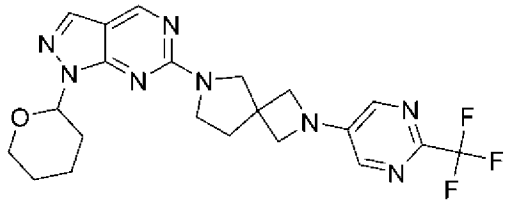
【1100】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6.5 mg，12%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.86 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例468：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1101】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14.8 mg，29%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 3H), 4.13 (d, J = 28.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

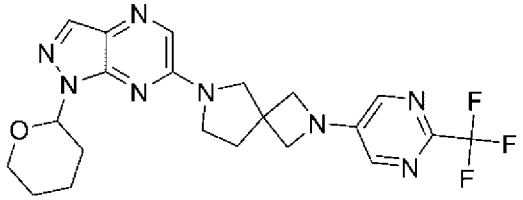
實例469：6-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1102】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(6.5

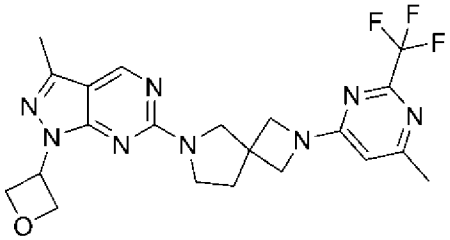
mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.82 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J = 10.6, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 7H), 3.87 (td, J = 10.9, 5.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (dt, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例470：6-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1103】按照通用程序A，得到呈黃色蠟狀之所需產物(6.5 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 2H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 3.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

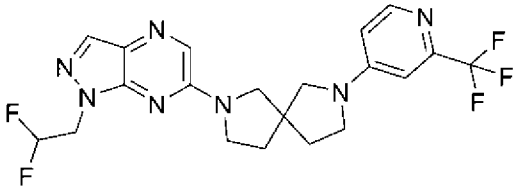
實例471：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1104】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(31 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.86 (p,

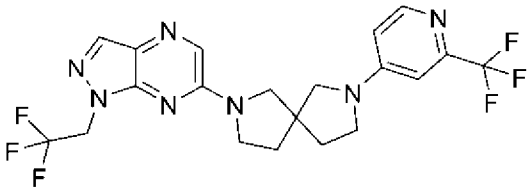
J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例472：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



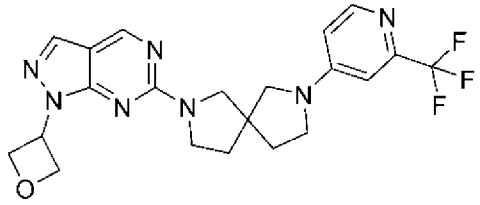
【1105】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，81%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 3.80 (dtd, J = 17.9, 9.3, 4.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 2.31 - 2.06 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例473：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



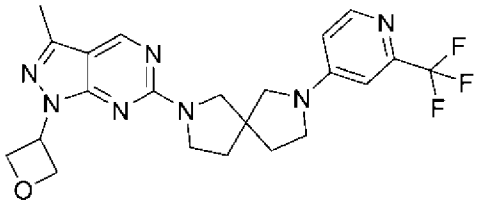
【1106】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(20 mg，78%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 4H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例474：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



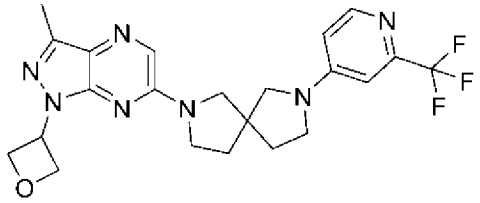
【1107】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(2 mg，4.87%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.99 - 5.89 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89-3.62 (m, 4H), 3.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例475：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



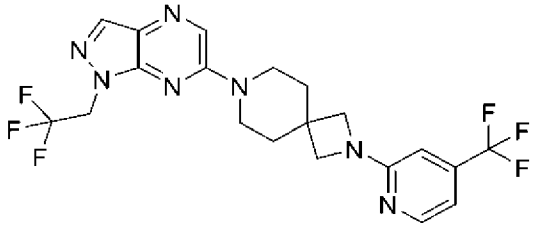
【1108】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(14 mg，56%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.61 (m, 1H), 6.53 - 6.32 (m, 1H), 5.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.61 (m, 4H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 4H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例476：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



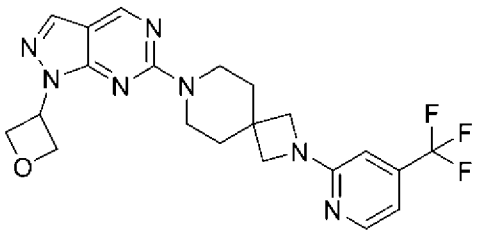
【1109】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(19 mg，44.81%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (ddd, J = 7.9, 6.7, 1.0 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 4H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例477：7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



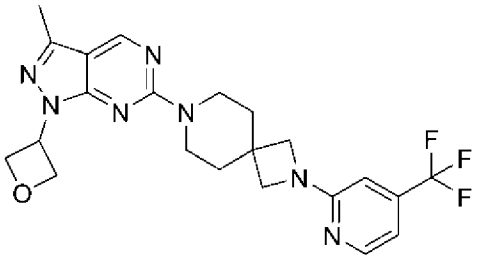
【1110】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(14 mg，14%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例478：7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



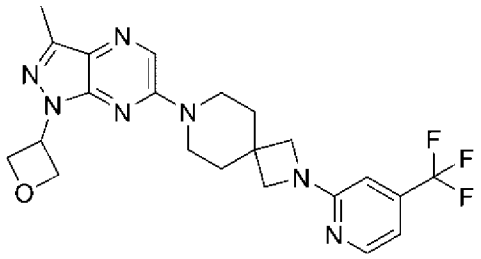
【1111】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(8 mg，33%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00 - 5.88 (m, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.88 (s, 4H), 1.91 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例479：7-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



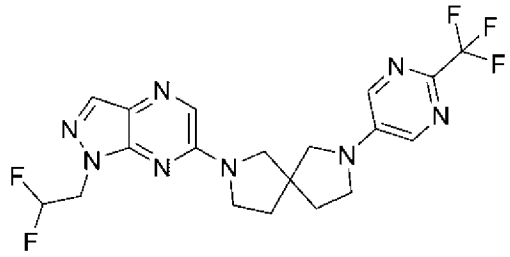
【1112】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，64%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 4H), 3.88 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 6.7, 4.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例480：7-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



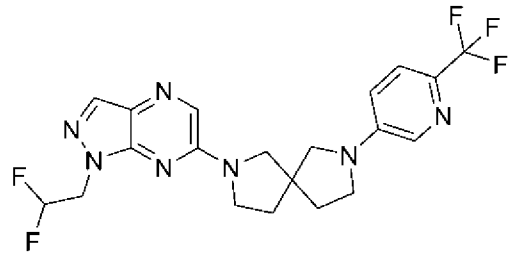
【1113】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(14 mg，56%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 4H). MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

實例481：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



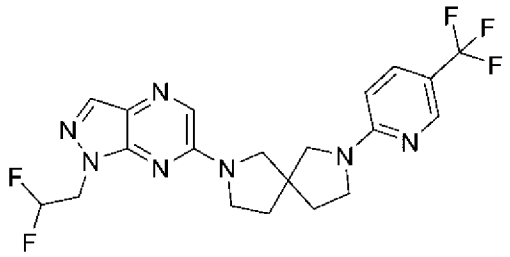
【1114】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(124 mg，60.03%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 4H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例482：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



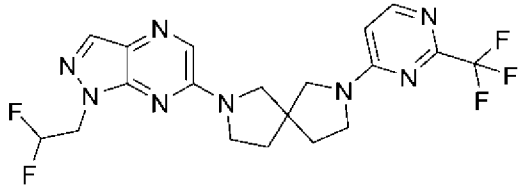
【1115】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(13 mg，50%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例483：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1116】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，62%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 13.3, 4.5, 1.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 2.23 - 2.10 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

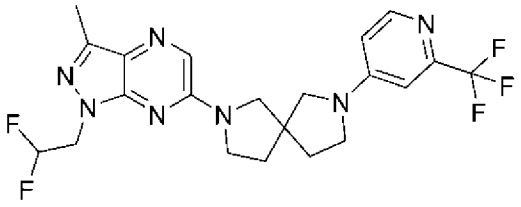
實例484：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1117】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(18 mg，70%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s,

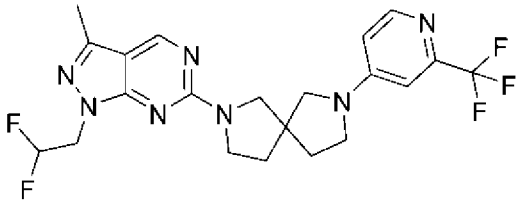
1H), 7.96 (s, 1H), 6.40 (d, J = 47.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.37 (m, 8H), 2.21 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例485：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



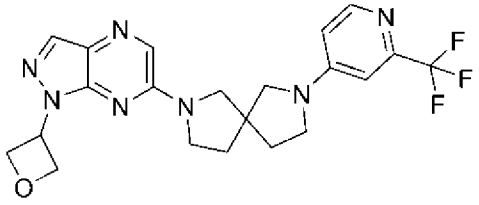
【1118】按照通用程序A，得到呈白色蠟狀之所需產物(16 mg，63%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.8, 4.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例486：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



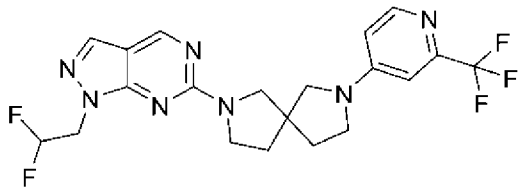
【1119】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(14 mg，55%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 6.20 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 13.8, 8.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.62 (m, 4H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例487：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



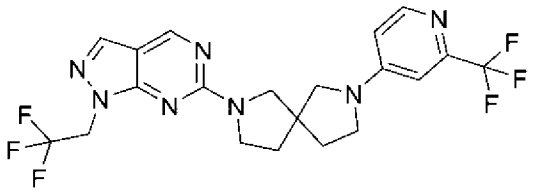
【1120】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(14 mg，58%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例488：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



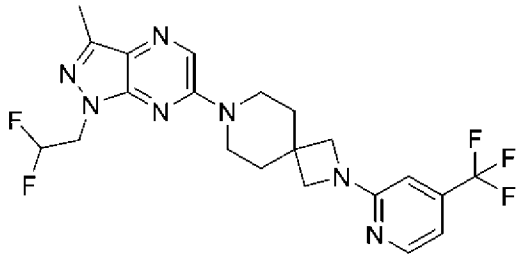
【1121】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6 mg，24%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 100.8 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例489：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



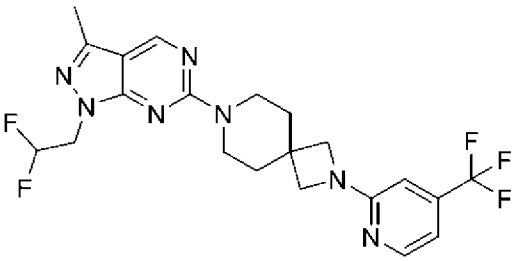
【1122】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5.6 mg，12.87%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.86 (br, 2H), 3.92 - 3.64 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 4H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例490：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1123】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，55%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

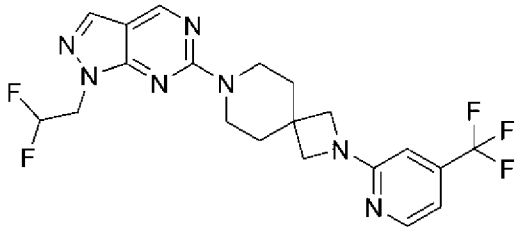
實例491：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1124】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(20 mg，

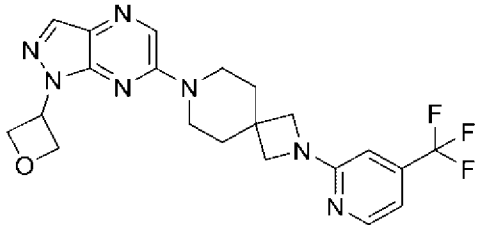
79%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.88 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例492：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



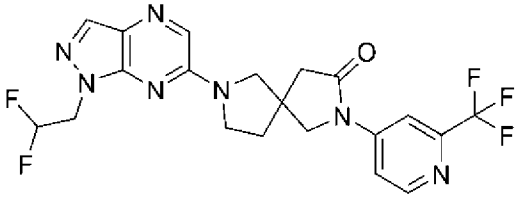
【1125】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8 mg，32%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 4H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例493：7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



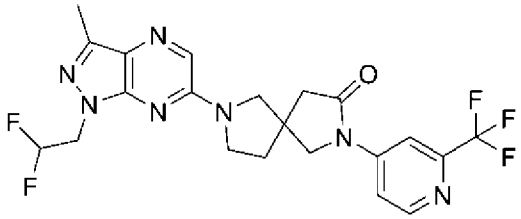
【1126】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg，52%)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.94 (tt, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 4H). MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

實例494：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



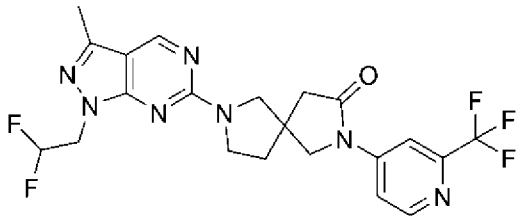
【1127】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(16 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 2H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.29 (dt, J = 7.2, 4.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例495：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



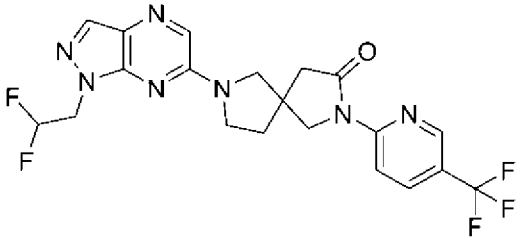
【1128】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.28 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例496：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



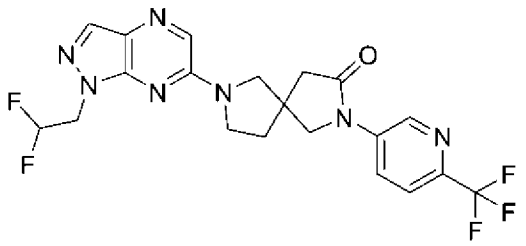
【1129】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17.6 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 6H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例497：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



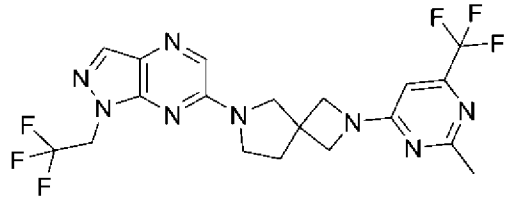
【1130】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.68 (m, 4H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.25 (hept, J = 7.2, 6.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例498：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



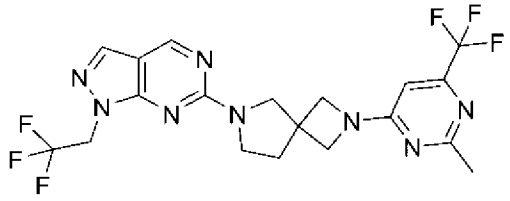
【1131】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(17.5 mg，69%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.30 (td, J = 6.9, 3.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例499：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1132】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(15 mg，58%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

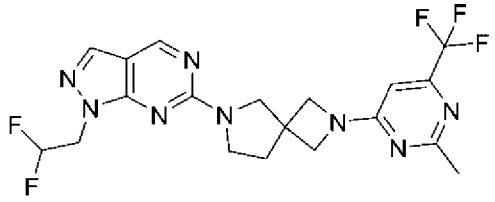
實例500：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1133】 按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(6.5 mg，

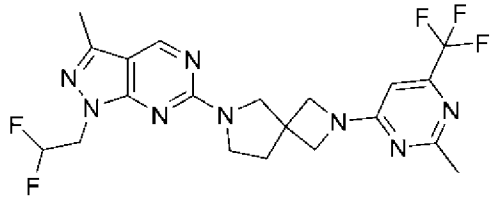
25%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例501：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1134】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(5.7 mg，23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 32.2, 27.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (t,J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

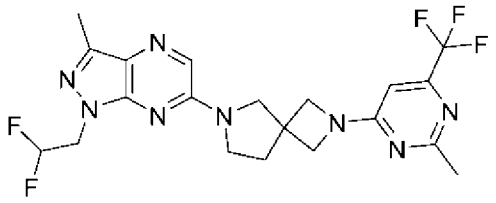
實例502：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1135】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(18.4 mg，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

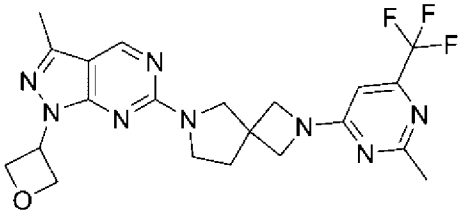
實例503：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-

甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



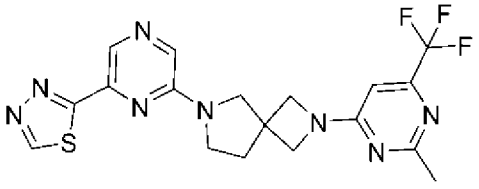
【1136】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(16 mg，63%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.8, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例504：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1137】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(20 mg，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

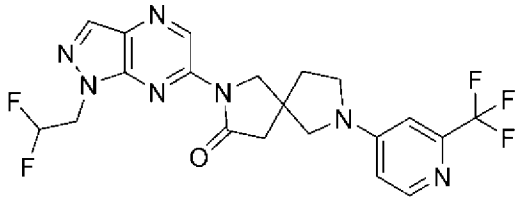
實例505：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1138】按照通用程序A，得到呈淺黃色油狀之所需產物(16 mg，

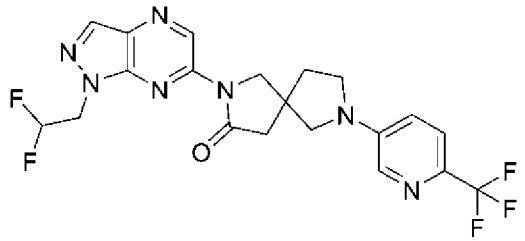
67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

實例506：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



【1139】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，8%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.3, 4.4 Hz, 1H), 4.73 (tdd, J = 13.4, 4.4, 3.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.25 (ddt, J = 19.9, 12.7, 7.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

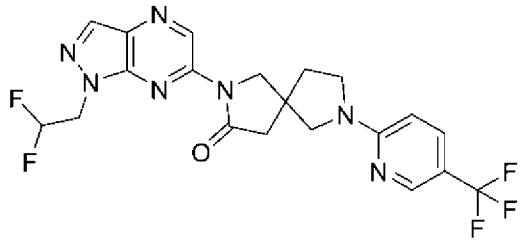
實例507：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



【1140】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.5 mg，29%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 2H), 4.76 (ddt, J = 17.3, 13.4, 3.7 Hz, 2H),

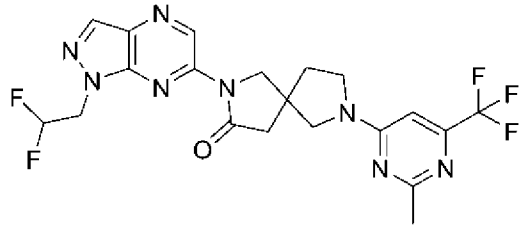
4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.28 (ddt, J = 19.9, 12.6, 7.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例508：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



【1141】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 8.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.3, 4.4 Hz, 1H), 4.76 (tt, J = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 4H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

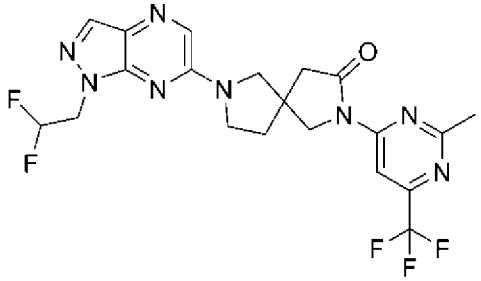
實例509：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



【1142】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11.3 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.48 (d, J = 38.1 Hz, 1H), 6.36 - 6.05 (m, 2H), 4.76 (tt, J = 13.5, 3.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 19.2 Hz, 3H). MS

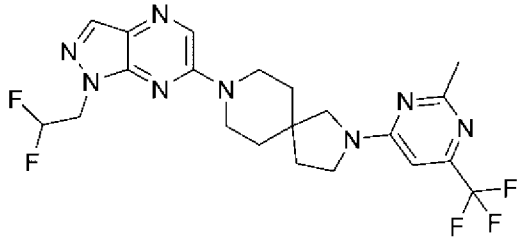
m/z: 483 $[M+H]^+$。

實例510：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮



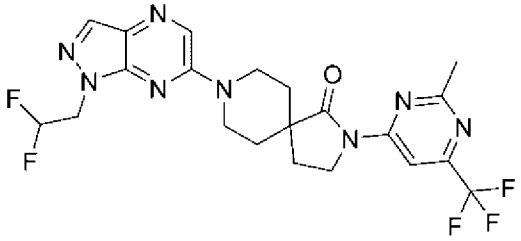
【1143】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.3 mg，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 6.3, 5.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.25 (dq, J = 16.6, 6.1, 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例511：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



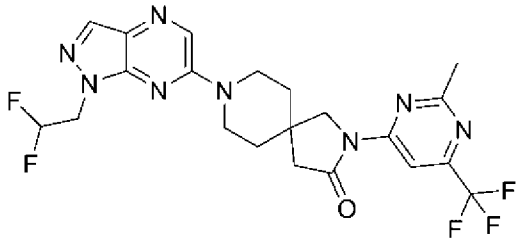
【1144】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(27 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.99 - 3.62 (m, 6H), 3.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (dt, J = 26.2, 7.1 Hz, 2H), 1.77 (dq, J = 12.7, 6.4, 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例512：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1145】按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(11 mg，25%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.54 (ddd, J = 13.4, 9.8, 3.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.11 (ddd, J = 13.8, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

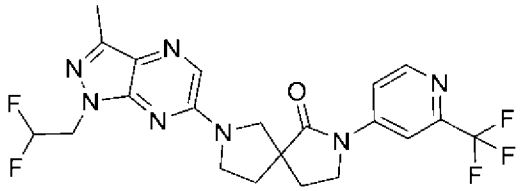
實例513：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1146】按照通用程序A，得到呈黃色固體狀之所需產物(32 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.5, 4.5 Hz, 2H), 4.97 - 4.73 (m, 15H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 13.9, 6.6, 4.4 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 13.8, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.86 (dt, J = 6.6, 4.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

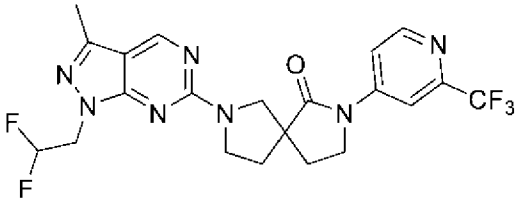
實例514：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-

(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



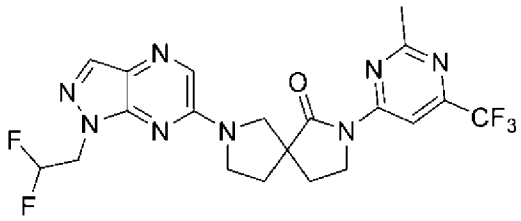
【1147】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (tdd, J = 13.5, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.77 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 12.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例515：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



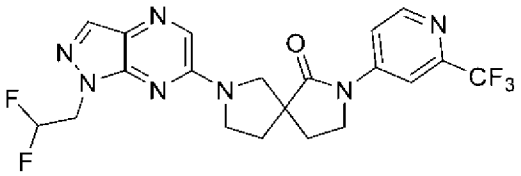
【1148】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22 mg，64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (tdd, J = 13.5, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.77 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 12.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例516：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



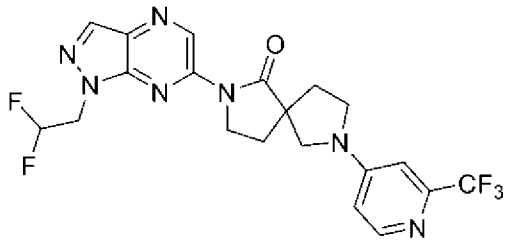
【1149】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22 mg，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (dt, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.19 (ddd, J = 12.5, 7.4, 5.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例517：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



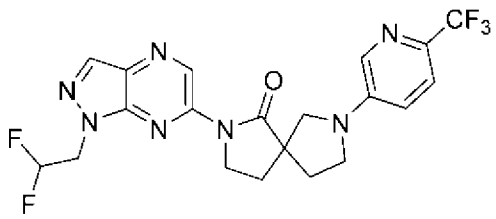
【1150】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 13.5, 4.6, 2.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 4H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.56 (dt, J = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.18 (ddd, J = 12.3, 7.2, 4.6 Hz, 1H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例518：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



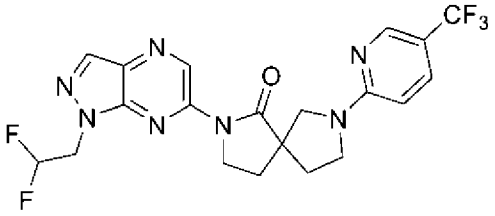
【1151】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.12 (m, 1H), 4.79 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.74 (td, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (ddd, J = 12.1, 7.2, 4.2 Hz, 1H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例519：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



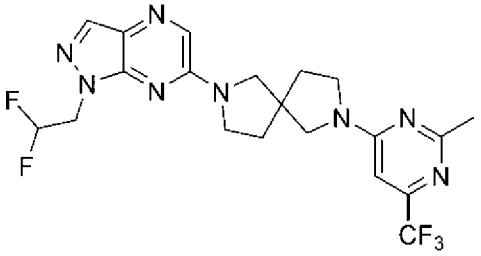
【1152】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(5 mg，19%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.11 (m, 2H), 4.79 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.21 (ddt, J = 19.0, 11.8, 6.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 12.6, 8.2 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.20 (ddd, J = 12.0, 7.1, 4.1 Hz, 1H). MS *m/z*: 268 $[M+H]^+$。

實例520：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



【1153】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11 mg，34%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.19 (tt, J = 8.9, 4.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.66 (dq, J = 17.4, 9.3, 8.5 Hz, 2H), 2.55 (dt, J = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 12.2, 7.2, 4.4 Hz, 1H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

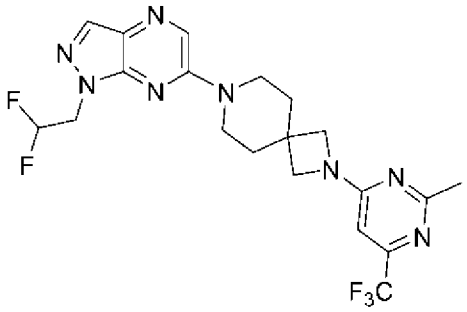
實例521：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1154】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.45 (d, J = 38.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93 - 3.40 (m, 9H), 2.58 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 2.30 - 2.07 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

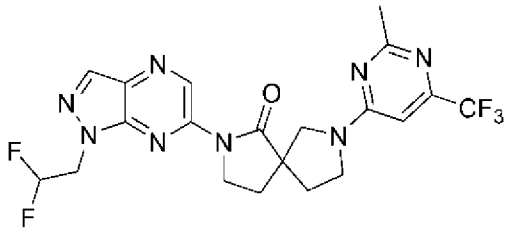
實例522：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-

(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



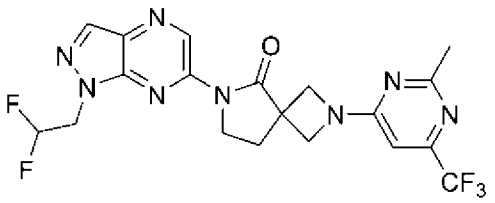
【1155】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.34 - 6.08 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 84.1, 51.4 Hz, 8H), 2.58 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例523：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



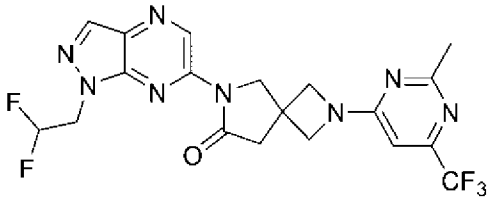
【1156】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(65 mg，29.4%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.53-6.44 (m, 1H), 6.24 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 59.7, 9.5 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例524：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



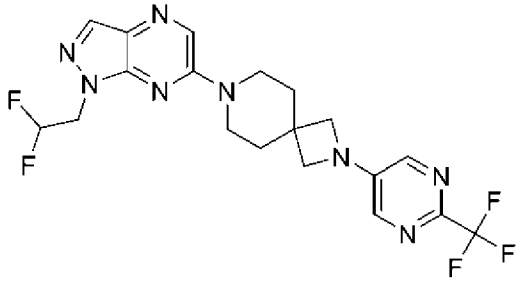
【1157】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(28 mg，87%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.19 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例525：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【1158】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(24 mg，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.77 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.59 (s, 3H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

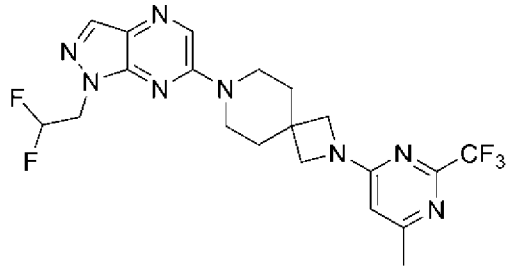
實例526：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1159】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(5 mg，

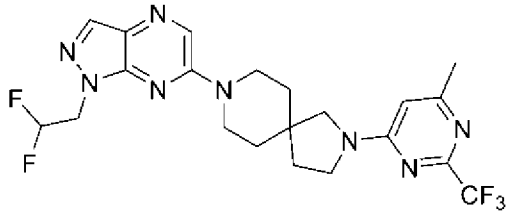
13%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.23 (tt, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 3H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例527：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1160】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(20 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.97 (t, J = 5.5 Hz, 4H) MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

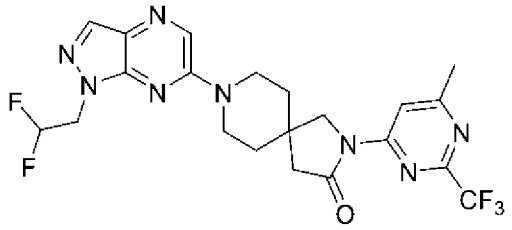
實例528：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1161】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(20 mg，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.61 (m, 6H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

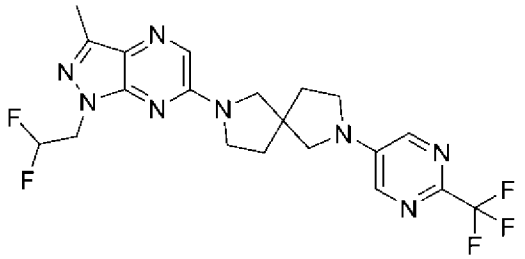
實例529：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[6-甲基-2-

(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



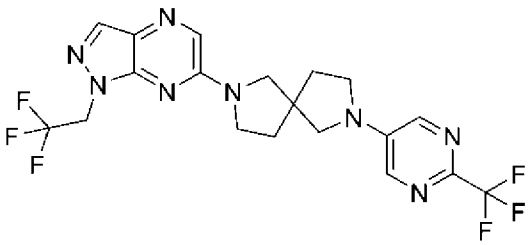
【1162】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(27 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.5, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 13.9, 6.8, 4.0 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.8, 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.84 (qdt, J = 10.7, 6.9, 4.0 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例530：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



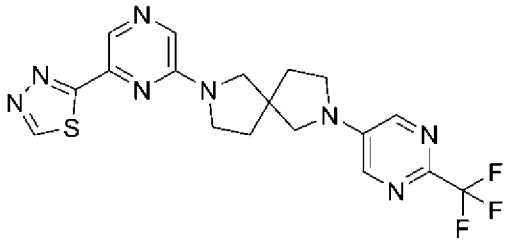
【1163】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18.7 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例531：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



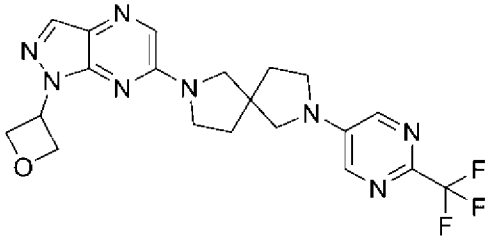
【1164】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18.9 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.40 - 2.08 (m, 4H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例532：2-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1165】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15.6 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 3.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.10 (m, 4H). MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

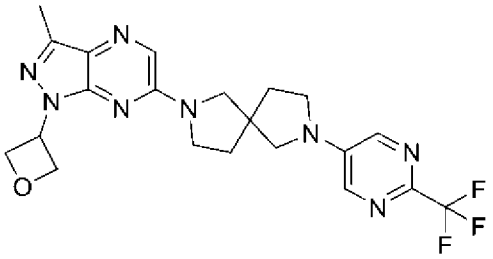
實例533：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1166】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21.5

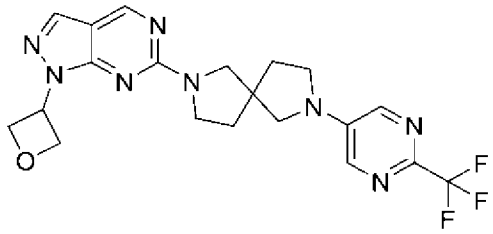
mg，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.46 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例534：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1167】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18.9 mg，19%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (ddd, J = 8.4, 6.5, 2.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 3.45 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.33 - 2.08 (m, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

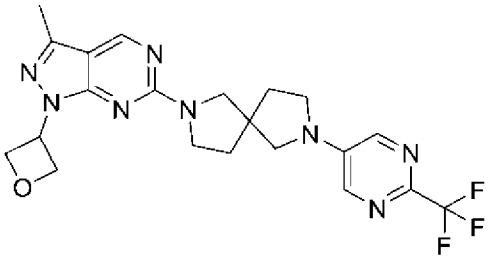
實例535：2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1168】按照通用程序A，得到呈白色泡沫狀之所需產物(9 mg，26%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.05 - 5.87 (m, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 74.2 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.6 Hz,

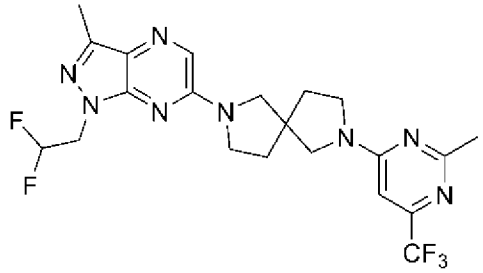
2H), 2.35 - 1.99 (m, 4H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例536：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



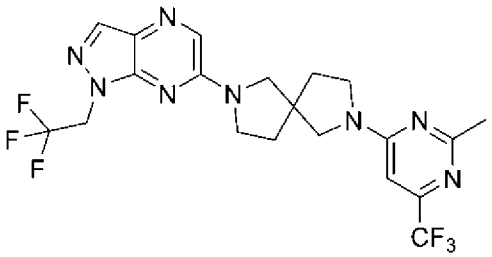
【1169】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 5.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.14 - 4.89 (m, 2H), 3.75 (d, J = 74.8 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 - 1.92 (m, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例537：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



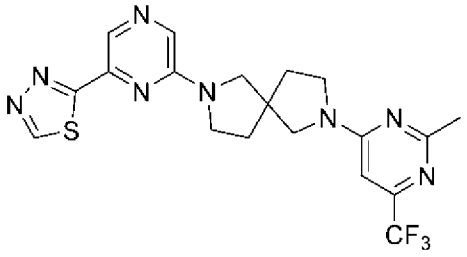
【1170】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.4 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 6.45 (d, J = 38.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.97 - 3.36 (m, 8H), 2.60 - 2.55 (m ,2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.07 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例538：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



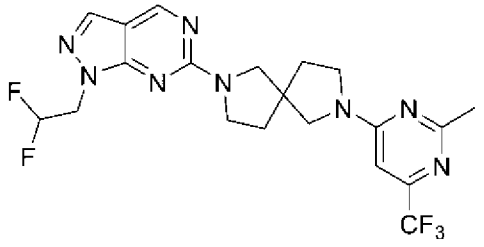
【1171】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.45 (d, J = 37.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.72 (m, 2H), 4.03 - 3.30 (m, 8H), 2.58 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 2.36 - 1.97 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例539：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1172】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.4 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.43 (d, J = 35.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.37 (m, 8H), 2.56 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 19.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

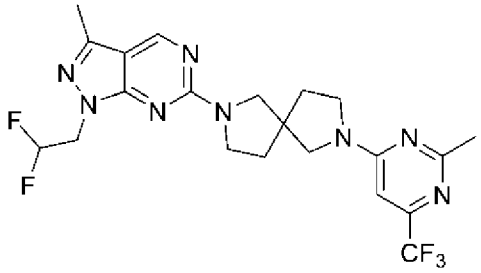
實例540：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1173】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，29%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.44 (d,

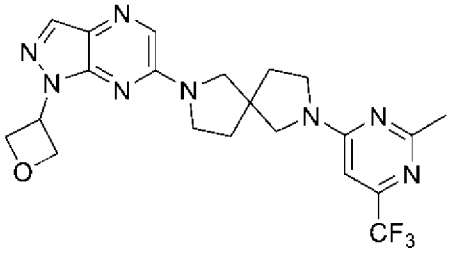
J = 32.2 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93 - 3.37 (m, 8H), 2.57 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.26 - 2.02 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例541：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1174】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 6.44 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88 - 3.38 (m, 8H), 2.57 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (q, J = 14.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

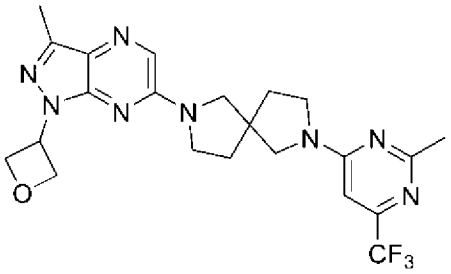
實例542：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1175】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(16.2 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.43 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 5.92 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (td, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.33 (m, 8H), 2.56 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 2.25 - 1.96 (m, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

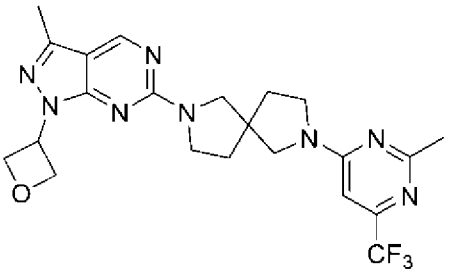
實例543：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-

[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



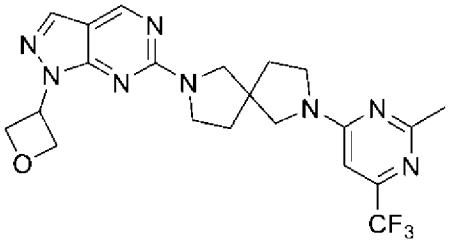
【1176】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.7 mg，43%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.45 (d, J = 41.1 Hz, 1H), 5.98 - 5.81 (m, 1H), 5.32 (td, J = 6.6, 1.6 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.38 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (M，2H), 2.15 (m, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例544：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



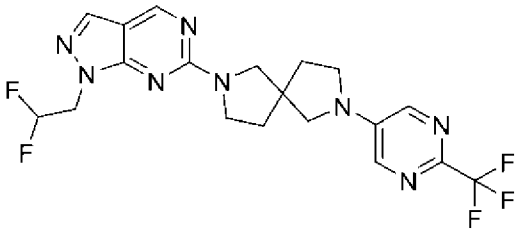
【1177】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(9 mg，26%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 6.41 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 5.95 - 5.79 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.38 (m, 8H), 2.69 - 2.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例545：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



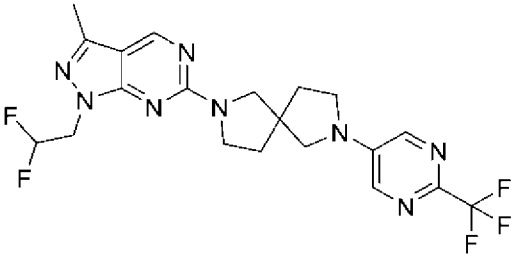
【1178】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.2 mg，37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 36.3 Hz, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.14 - 4.95 (m, 2H), 3.88 - 3.37 (m, 8H), 2.57 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 38.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例546：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1179】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.2 mg，29%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.22 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 - 3.52 (m, 6H), 3.52 - 3.26 (m, 2H), 2.37 - 2.05 (m, 4H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

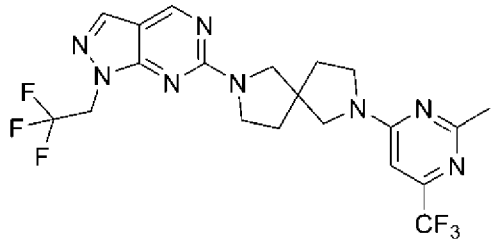
實例547：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1180】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(27.8

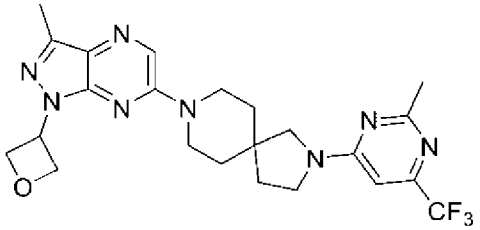
mg，76%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 6.19 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.37 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 1.98 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例548：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1181】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.44 (d, J = 31.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 - 3.36 (m, 8H), 2.57 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 2.35 - 1.94 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

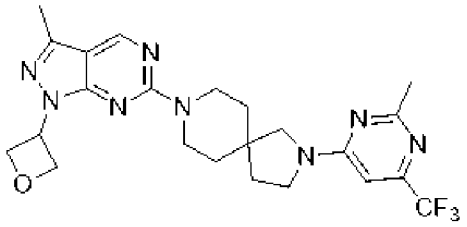
實例549：8-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1182】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16 mg，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.22 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

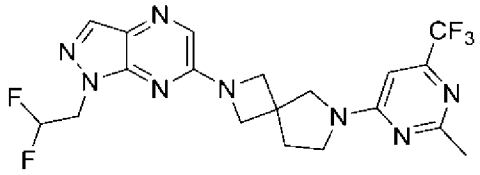
實例550：8-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-

[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



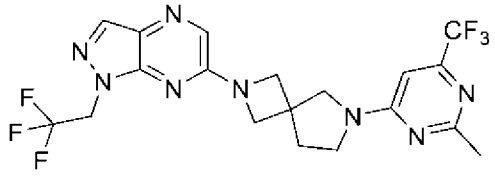
【1183】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20 - 3.73 (m, 5H), 3.63 (s, 1H), 3.59 - 3.23 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.7, 6.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

實例551：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



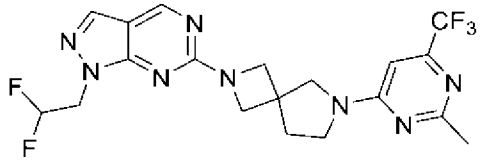
【1184】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 4.08 - 3.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, J = 41.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例552：6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



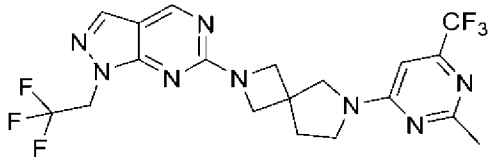
【1185】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg，41%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.88 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 4.05 - 3.44 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.50 - 2.24 (m, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例553：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



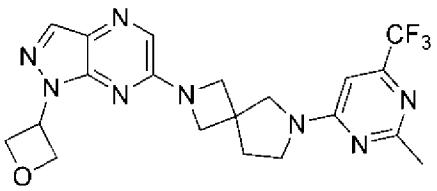
【1186】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，34%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 4.03 - 3.47 (m, 4H), 2.58 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.22 (m, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例554：6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



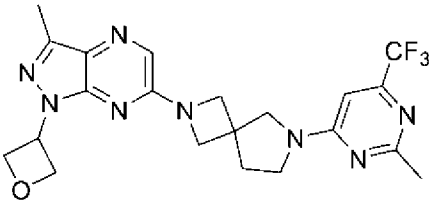
【1187】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，33%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 - 3.43 (m, 8H), 2.58 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.51 - 2.21 (m, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例555：6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



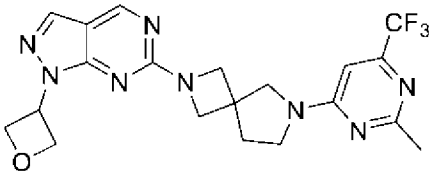
【1188】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.93 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.33 - 3.46 (m, 9H), 2.57 (s, 3H), 2.48 - 2.23 (m, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例556：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1189】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 - 3.46 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.37 (m, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

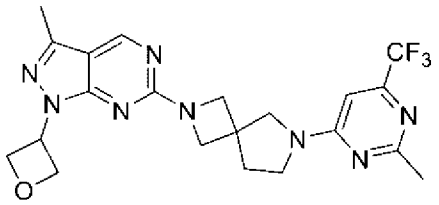
實例557：6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1190】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.45 (d,

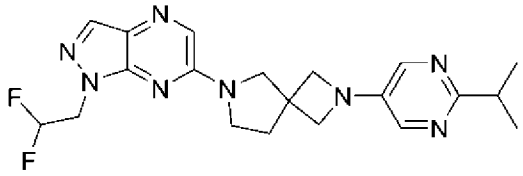
J = 14.8 Hz, 1H), 6.05 - 5.77 (m, 1H), 5.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 2H), 4.34 - 3.50 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.44 - 2.14 (m, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例558：2-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1191】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 6.45 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.86 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.30 - 3.48 (m, 8H), 2.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.18 (m, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

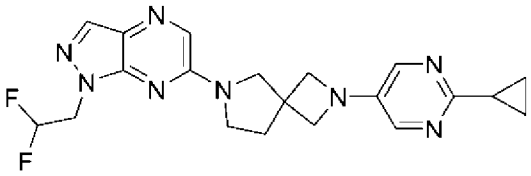
實例559：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-(丙-2-基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1192】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，21%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

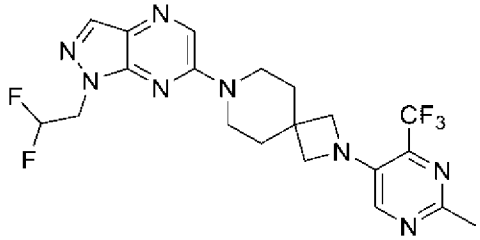
實例560：2-(2-環丙基嘧啶-5-基)-6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]

吡咔-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



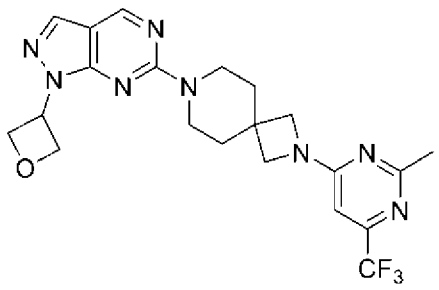
【1193】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，18%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (tt, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 4H). MS *m/z*: 413 $[M+H]^+$。

實例561：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡咔-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



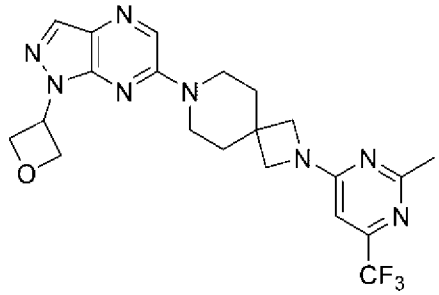
【1194】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4.6 mg，11%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.34 - 6.13 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.78 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例562：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



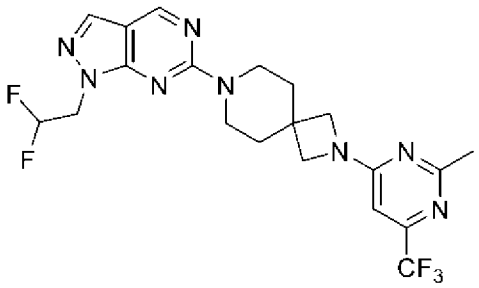
【1195】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10 mg，39%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.94 (tt, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 3.94 (d, J = 63.2 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例563：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



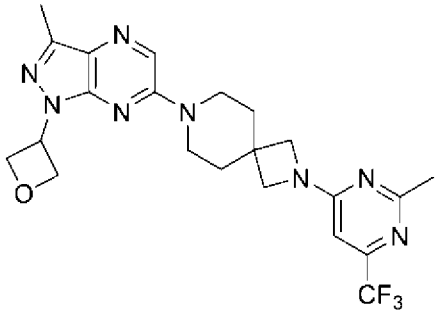
【1196】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 - 5.89 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 88.4, 49.9 Hz, 8H), 2.58 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例564：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



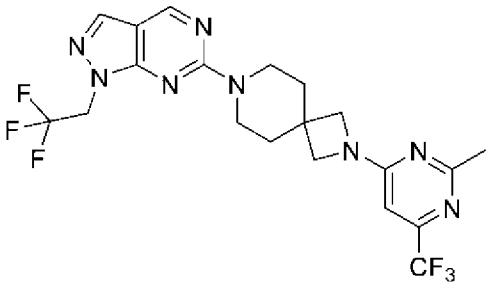
【1197】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11.6 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 64.7 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例565：7-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



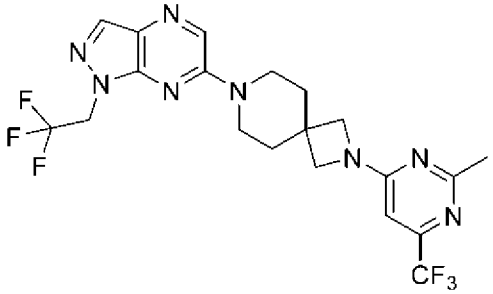
【1198】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.2 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 96.5, 49.3 Hz, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.97 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例566：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



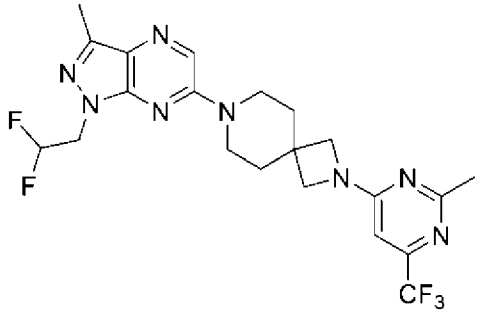
【1199】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18 mg，68%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 65.3 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例567：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



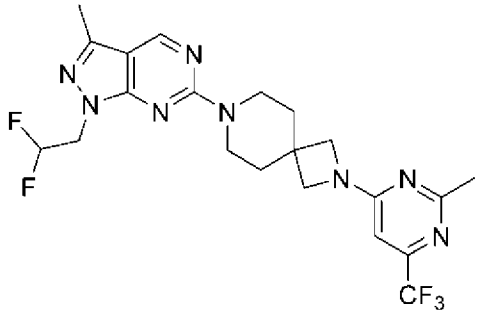
【1200】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.3 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 81.1, 50.3 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例568：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



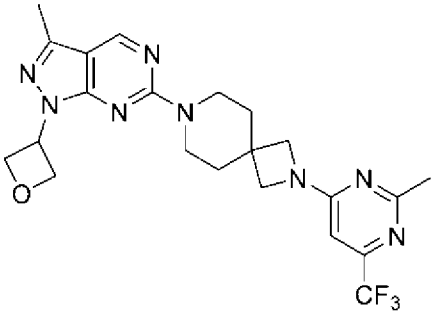
【1201】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 91.4, 50.4 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例569：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1202】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17.6 mg，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31 - 6.03 (m, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 64.5 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

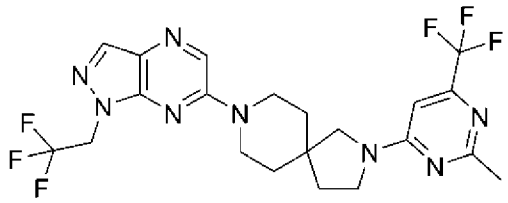
實例570：7-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1203】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.5 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86

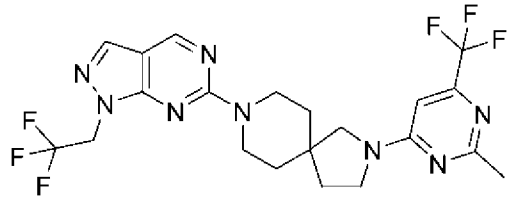
(tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 3.93 (d, J = 64.1 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例571：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



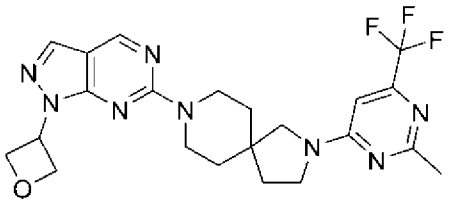
【1204】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.3 mg，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 3.93 (d, J = 64.1 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

實例572：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



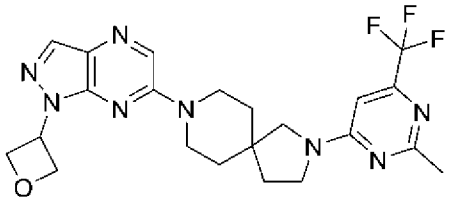
【1205】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17.6 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.13 (dt, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 27.4, 7.1 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

實例573：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1206】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8.8 mg，26%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 28.5, 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

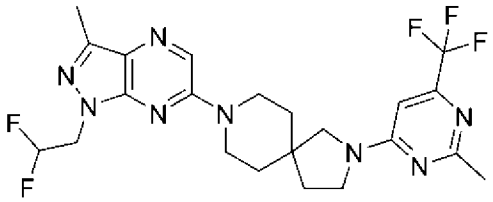
實例574：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-8-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1207】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.2 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.00 - 5.85 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.12 - 5.00 (m, 2H), 3.97 - 3.64 (m, 6H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (dt, J = 19.4, 7.2 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

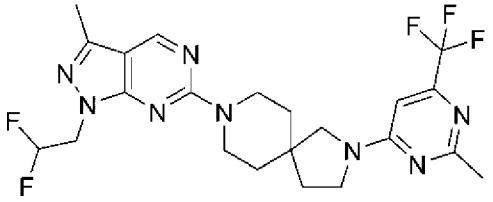
實例575：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-

甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



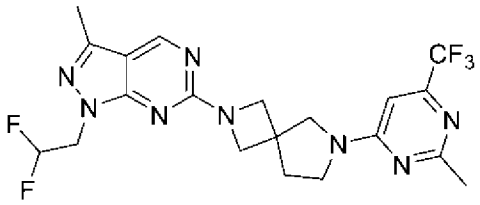
【1208】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18 mg，50%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.97 - 3.61 (m, 6H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例576：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



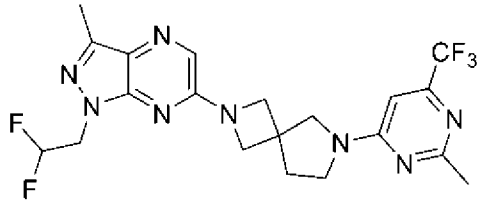
【1209】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 13.3, 8.4, 7.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例577：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



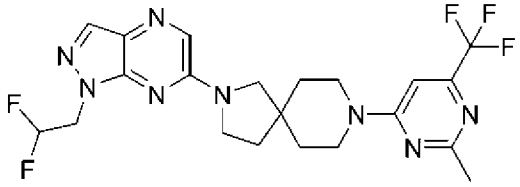
【1210】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15.1 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.45 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例578：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1211】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.58 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (d, J = 42.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

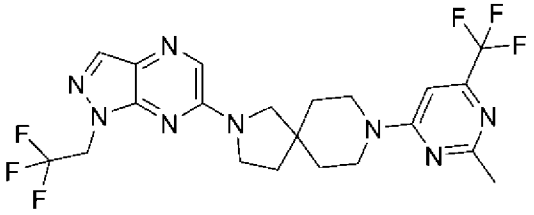
實例579：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1212】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(19 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.68 (s,

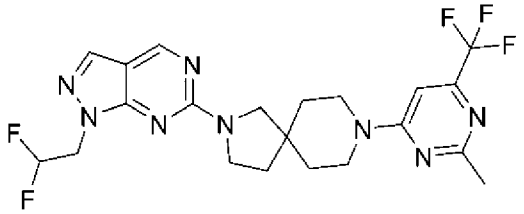
1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例580：8-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1213】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.2 mg，42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.90 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.91 - 3.65 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

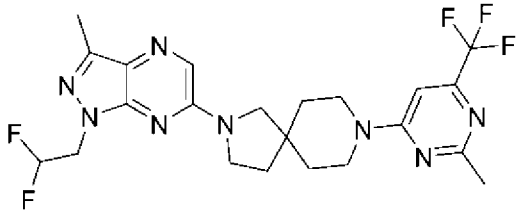
實例581：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-8-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1214】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(6.4 mg，17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 55.5, 4.6 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.54 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.72 (dtt, J = 21.8, 7.7, 4.0 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

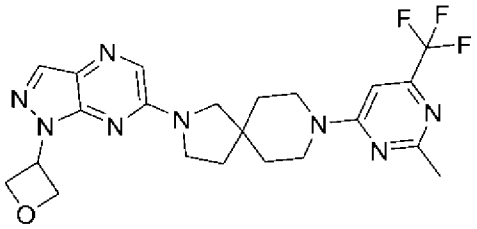
實例582：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-8-[2-

甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



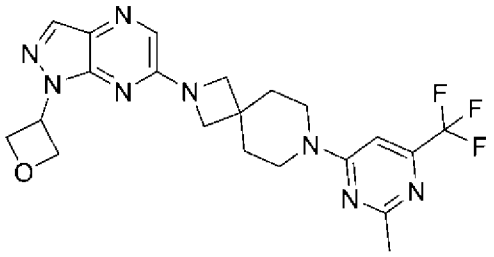
【1215】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8.2 mg，21%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.8, 4.5 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (ddt, J = 17.0, 13.6, 6.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例583：8-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



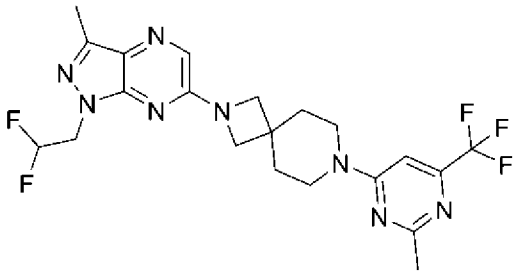
【1216】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.5 mg，45%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.96 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.67 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 (td, J = 7.7, 4.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。

實例584：7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



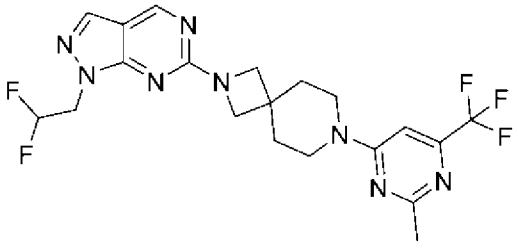
【1217】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.4 mg，47%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.94 (tt, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 4H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例585：2-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1218】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.6 mg，44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 - 6.05 (m, 1H), 4.58 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.75 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

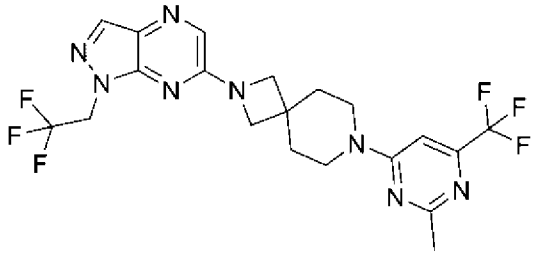
實例586：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1219】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11.5

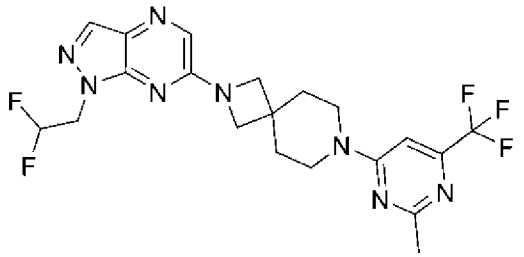
mg，32%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例587：7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



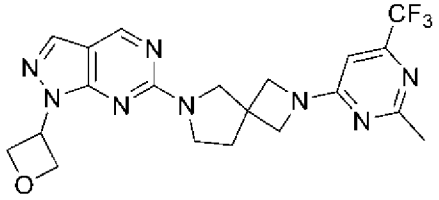
【1220】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16.7 mg，44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例588：2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



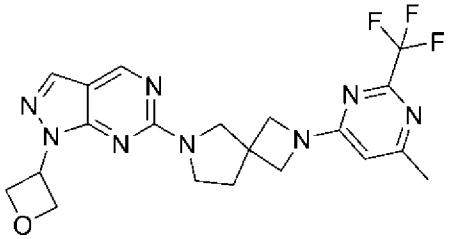
【1221】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18.4 mg，51%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 4H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例589：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



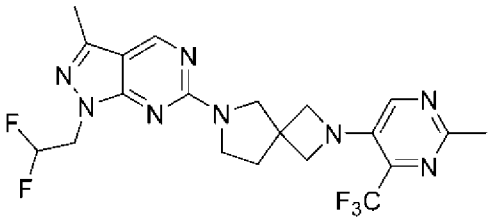
【1222】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8.9 mg，37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.94 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33(t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例590：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



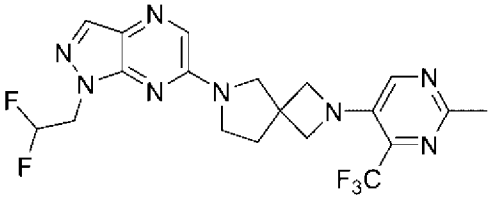
【1223】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(7.1 mg，14%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例591：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



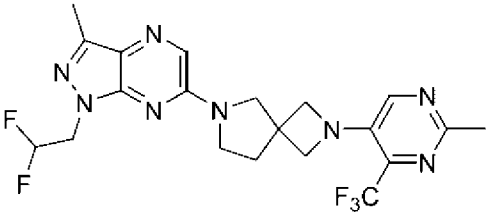
【1224】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，38.48%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例592：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1225】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(16 mg，45.34%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

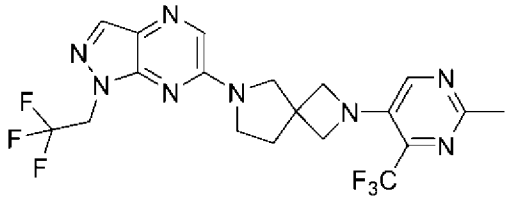
實例593：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1226】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11 mg，

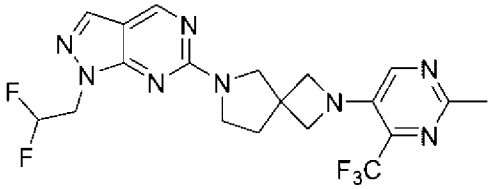
30.24%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

實例594：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



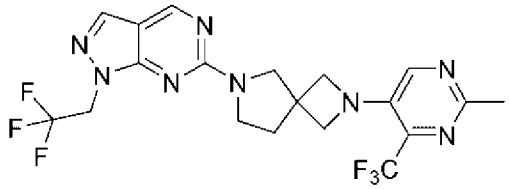
【1227】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，35.44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例595：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



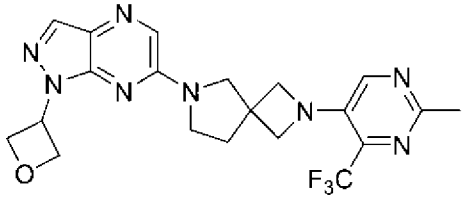
【1228】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8 mg，22.67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 455 $[M+H]^+$。

實例596：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



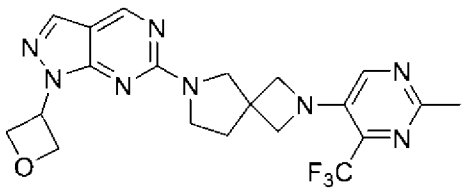
【1229】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(7 mg，19.08%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.87 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 11.3 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例597：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1230】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13 mg，37.5%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 5.94 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

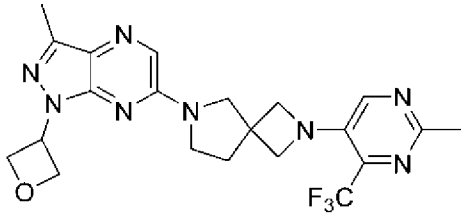
實例598：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1231】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(7 mg，

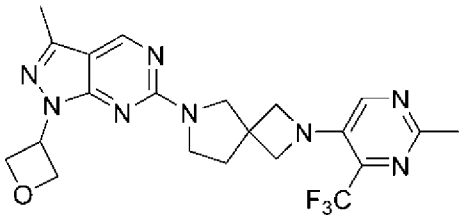
20.19%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.94 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例599：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



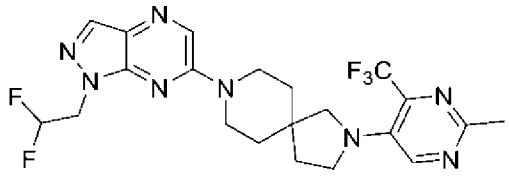
【1232】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，33.56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 - 4.99 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例600：6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



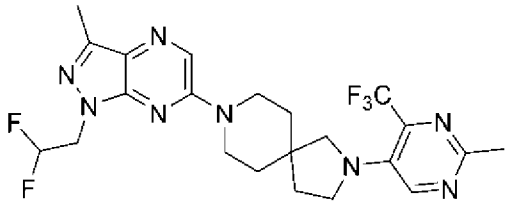
【1233】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，39.15%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.86 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例601：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



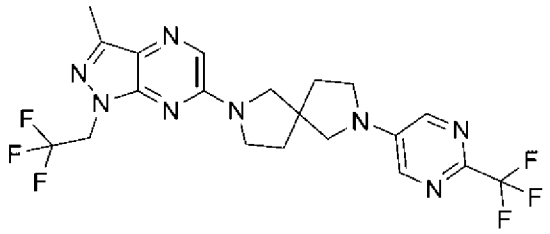
【1234】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(23 mg，65.84%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.80 (qdd, J = 13.7, 6.9, 4.5 Hz, 4H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

實例602：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



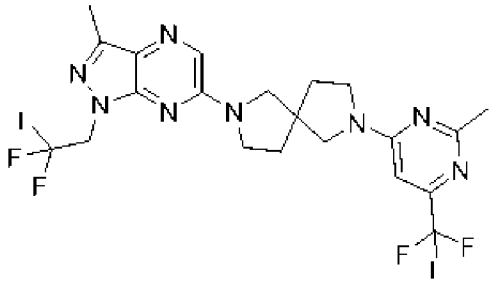
【1235】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21 mg，58.42%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.78 (qdd, J = 13.7, 6.9, 4.5 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。

實例603：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



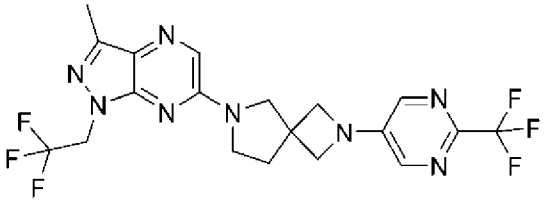
【1236】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.5 mg，27.8%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.46 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例604：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1237】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(9.8 mg，26.13%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 3.9 - 3.45 (m, 8H), 2.6-2.56 (m, 7H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

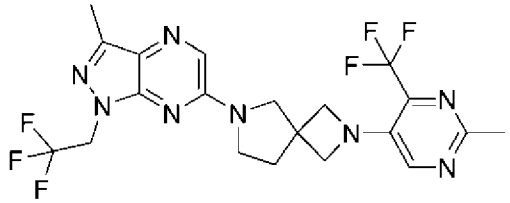
實例605：6-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1238】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.2 mg，37.29%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 2H),

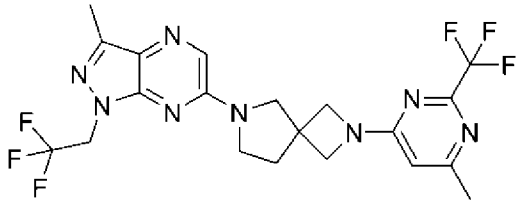
7.91 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H) MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

實例606：6-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1239】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(9.3 mg，24.62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

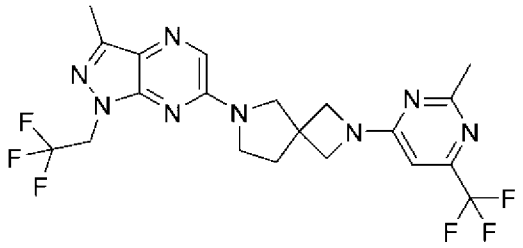
實例607：6-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1240】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg，37.06%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.22-4.09 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.43 (m, 3H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

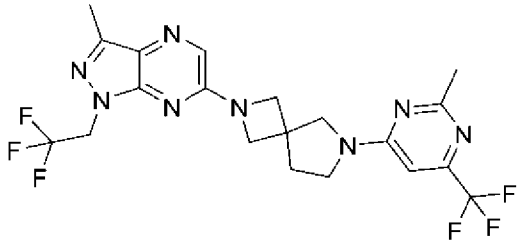
實例608：6-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-

[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



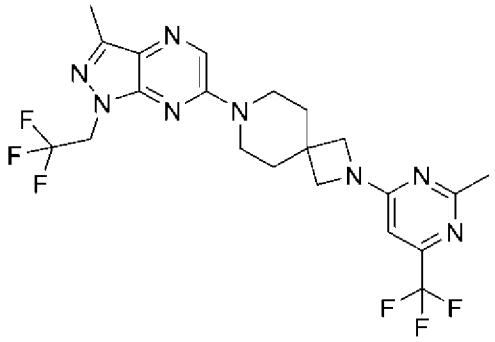
【1241】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.9 mg，39.44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.26-4.10 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.0 Hz, 7H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例609：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



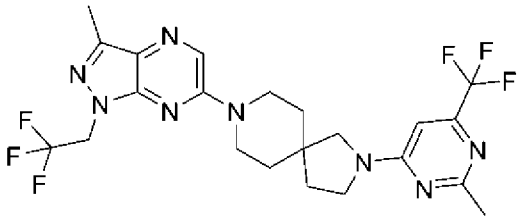
【1242】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(15.4 mg，40.77%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 4H), 3.97 (br, 1H), 3.81 (br, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.55 (br, 1H), 2.57 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 2.45-2.30 (m, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例610：7-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



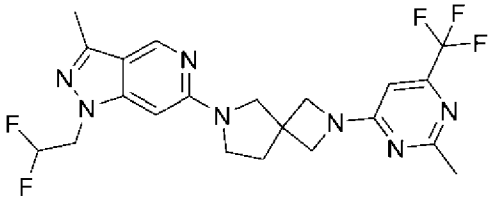
【1243】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.1 mg，33.71%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07-3.66 (m, 8H), 2.57 (d, J = 12.1 Hz, 6H), 1.98 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

實例611：8-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1244】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(18.7 mg，50.2%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.26 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z*: 515 $[M+H]^+$。

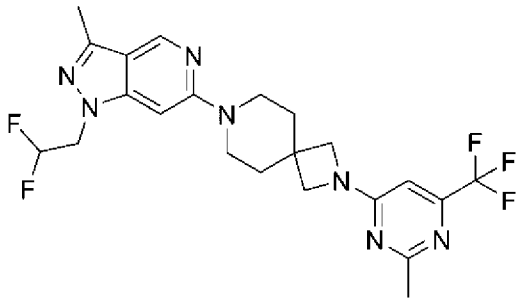
實例612：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1245】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(4.6 mg，12.67%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 6.33 (d, J = 5.2 Hz,

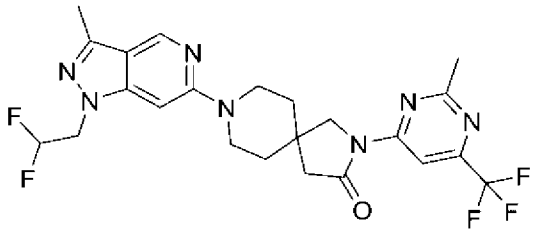
1H), 6.14 (tt, d=55.4, 5.4 Hz, 1H), 6.09(br, 1H), 4.51 (td, J = 13.0, 3.9 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 33.2 Hz, 4H), 3.99 - 3.55 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.54(s, 3H), 244-2.39 (m, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例613：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



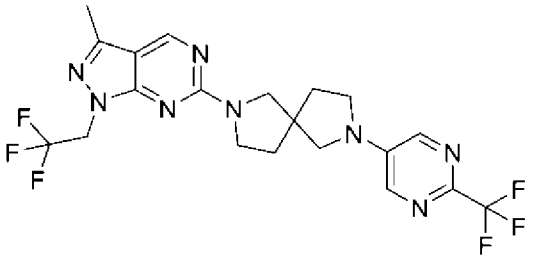
【1246】 按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(7.8 mg，21.62%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 151.2, 51.4 Hz, 8H), 2.55 (d, J = 17.9 Hz, 6H), 1.98 (t, J = 4.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例614：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



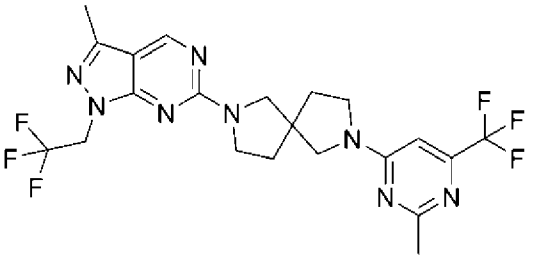
【1247】 按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(3.7 mg，10.37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (br, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 4H). MS *m/z*: 510 $[M+H]^+$。

實例615：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



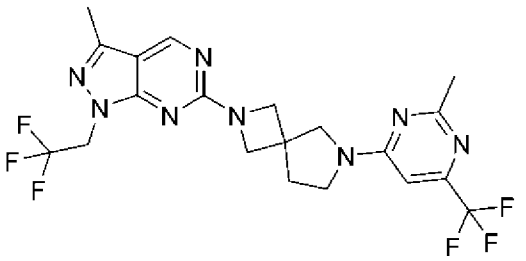
【1248】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(20 mg，37.32%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.96-3.65 (m, 4H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 4H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例616：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



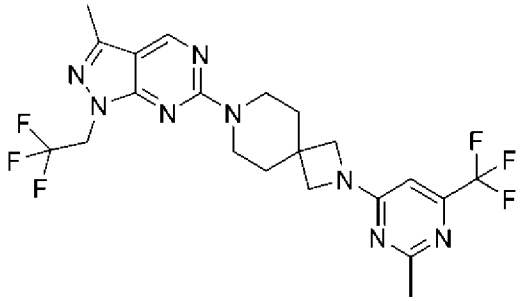
【1249】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(22.3 mg，42.53%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br, 1H), 6.44 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 - 3.34 (m, 8H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

實例617：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-6-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



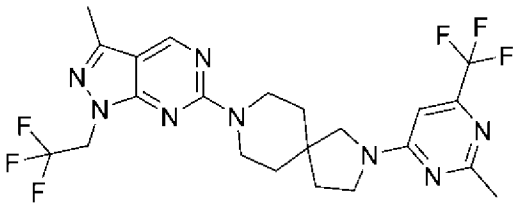
【1250】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17.1 mg，31.91%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.77 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23-4.19 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.79 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例618：7-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1251】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(17.2 mg，32.8%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.77 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.77 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

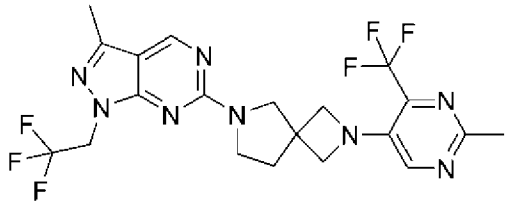
實例619：8-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1252】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(18.9 mg，36.78%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 4.77 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H),4.03-3.92 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58

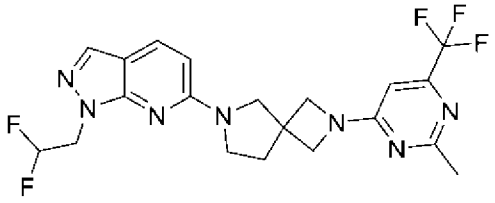
(s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 4H). MS *m/z*: 515 $[M+H]^+$。

實例620：6-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



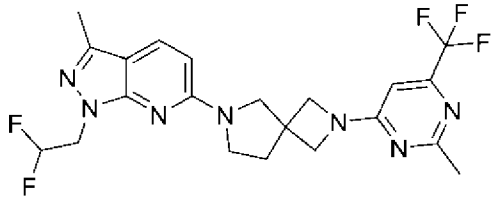
【1253】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(6.7 mg，12.5%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.78 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 4H), 4.00-3.71 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

實例621：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



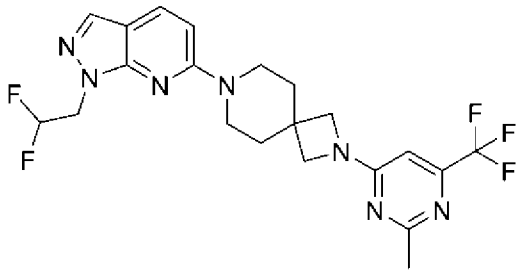
【1254】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.5 mg，30.52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.25(td, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 4.27-4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例622：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



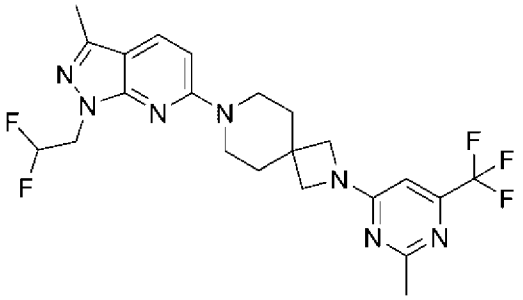
【1255】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(8.3 mg，16.95%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 6.28(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H)), 4.62 (td, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例623：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1256】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4 mg，8%)。MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

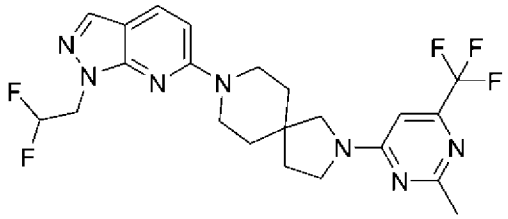
實例624：7-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1257】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(2 mg，

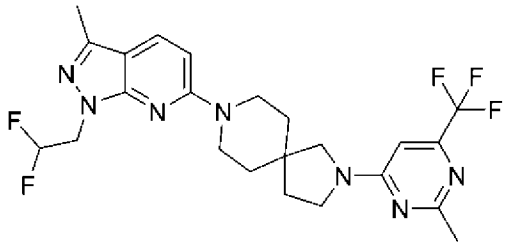
4%)。MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例625：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



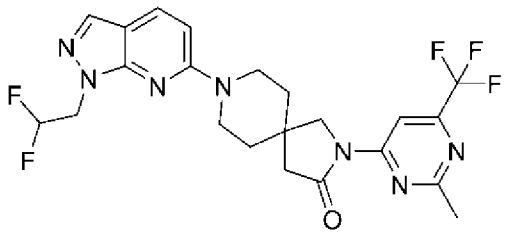
【1258】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.1 mg，20.02%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93 - 3.68 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.73 (td, J = 10.9, 4.9 Hz, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

實例626：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



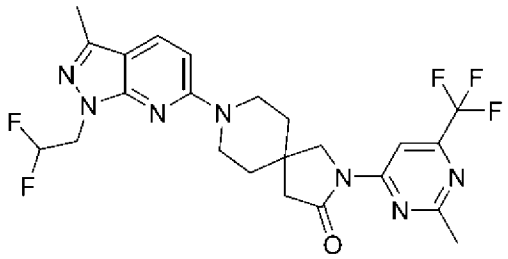
【1259】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4.1 mg，8%)。MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例627：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



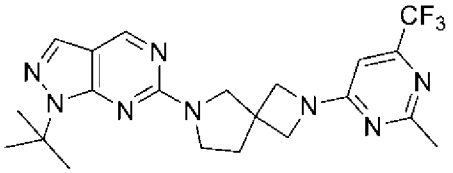
【1260】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4.4 mg，8%)。MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例628：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



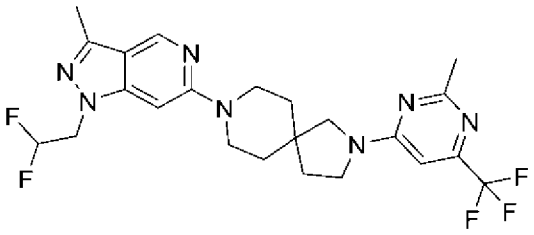
【1261】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(3.6 mg，7%)。MS *m/z*: 510 $[M+H]^+$。

實例629：6-{1-三級丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基}-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



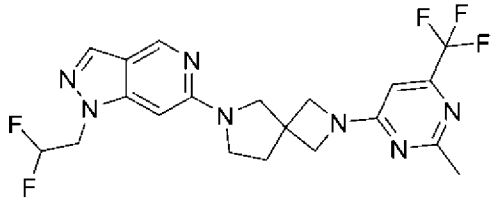
【1262】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(29 mg，62.2%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 17.8, 10.7 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 62.2 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.77 (s, 9H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例630：8-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



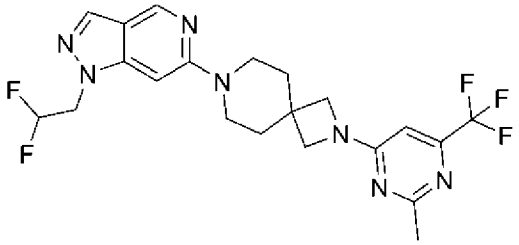
【1263】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(5.7 mg，11.52%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (br, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.31 (m, 8H), 2.57(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例631：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



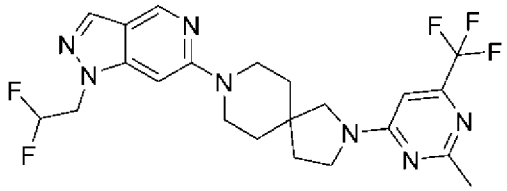
【1264】按照通用程序D，得到呈淺藍色固體狀之所需產物(18.6 mg，37.23%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H), 4.27-4.00 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

實例632：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



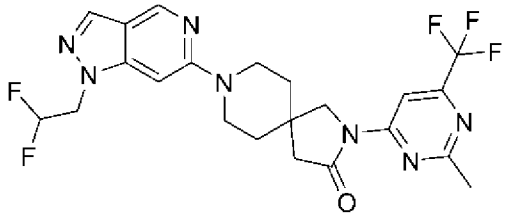
【1265】 按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(9.6 mg，19.6%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.00-3.58 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 468 $[M+H]^+$。

實例633：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1266】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.7 mg，28.49%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.44 - 6.43 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.14 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.30 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 29.5, 7.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

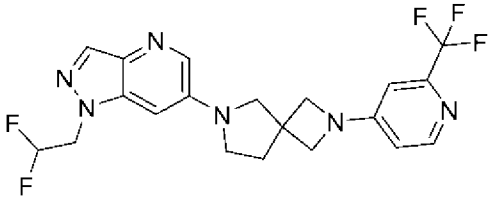
實例634：8-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1267】 按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(4.6 mg，9.73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.15 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.72 (s,

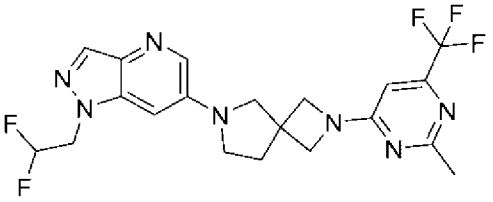
3H), 2.69 (s, 2H), 1.88 (d, J = 11.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。

實例635：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1268】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(28.4 mg，80.17%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (J=2.4 Hz, 1H), 8.13 (d J =1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.60 (d J =1.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 439 $[M+H]^+$。

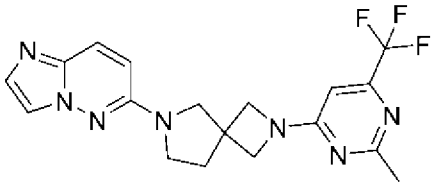
實例636：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1269】按照通用程序D，得到呈白色固體狀之所需產物(12.2 mg，34.65%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (tt, J = 55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.27-4.07 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 $[M+H]^+$。

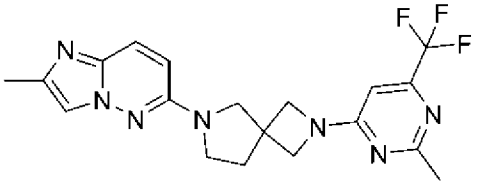
實例637：6-{咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-

基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



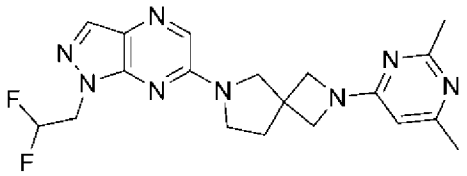
【1270】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.2 mg，28.44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 390 $[M+H]^+$。

實例638：2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-6-{2-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1271】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11.6 mg，26.1%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.44 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25-4.08 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

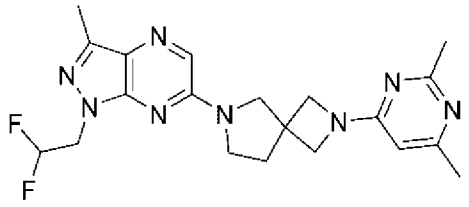
實例639：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1272】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(14.3

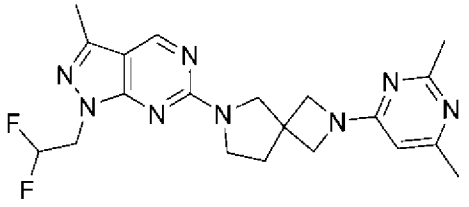
mg，39.56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 5H). MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

實例640：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



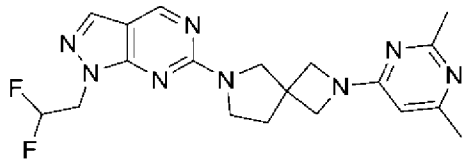
【1273】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.8 mg，36.88%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 5H). MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

實例641：6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



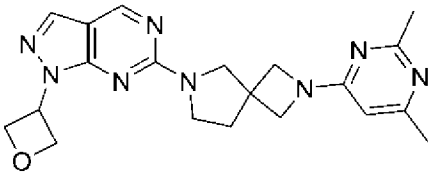
【1274】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.8 mg，34.21%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.12-4.04 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

實例642：6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



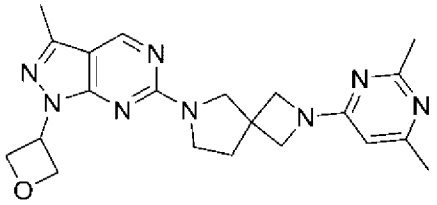
【1275】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(13.8 mg，38.18%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.39 - 6.08 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

實例643：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



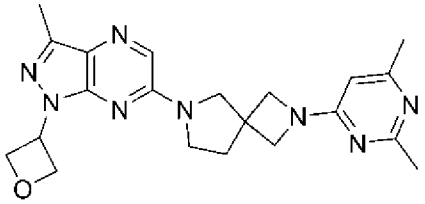
【1276】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.8 mg，30.48%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (t, J=7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H) MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$。

實例644：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



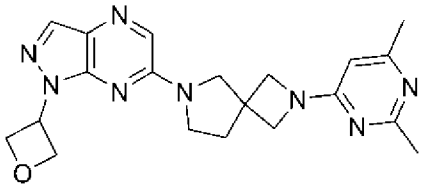
【1277】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(11.3 mg，30.79%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.89 - 5.83 (m, 1H), 5.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.55(s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

實例645：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-[3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1278】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(3.7 mg，10.08%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

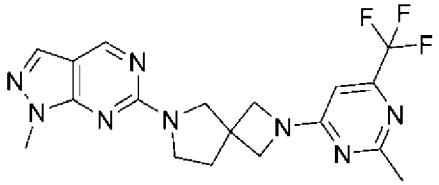
實例646：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1279】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(10.5 mg，29.64%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H),

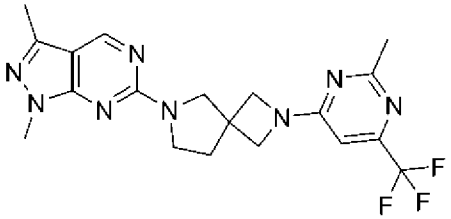
5.99 - 5.89 (m, 2H), 5.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$。

實例647：6-{1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基}-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



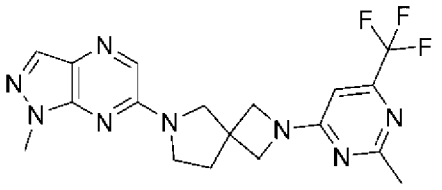
【1280】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(4.5 mg，10.66%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.92 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。

實例648：6-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基}-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



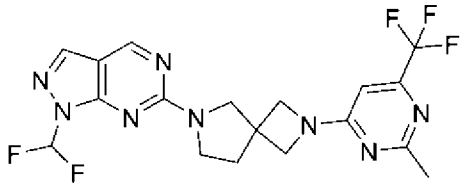
【1281】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12 mg，48.44%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 419 $[M+H]^+$。

實例649：6-{1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基}-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



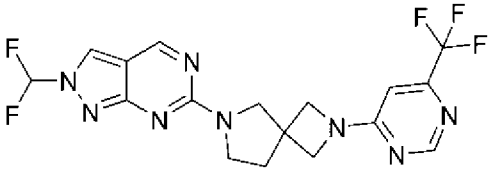
【1282】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(27 mg，56%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。

實例650：6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



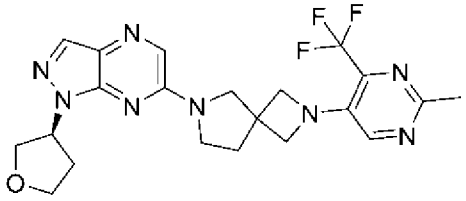
【1283】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(7.1 mg，47.11%)。1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28-4.04 (m, 4H), 3.97-3.73 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例651：6-[2-(二氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



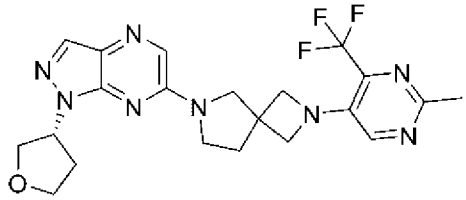
【1284】 按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(12.3 mg，47.61%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 (d, J = 60.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.29-4.06 (m, 4H), 4.01-3.81 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

實例652：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-{1-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1285】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(12.6 mg，0.21%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.42 (ddt, J = 9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (ddt, J = 12.6, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

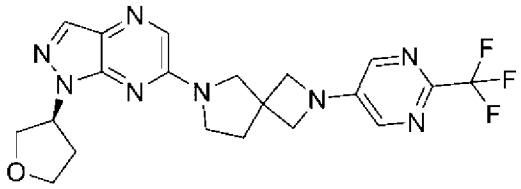
實例653：2-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-{1-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1286】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(12 mg，0.2%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.42 (ddt, J = 9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

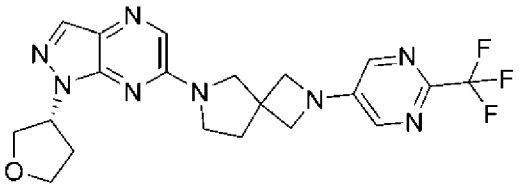
實例654：6-{1-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2-

[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



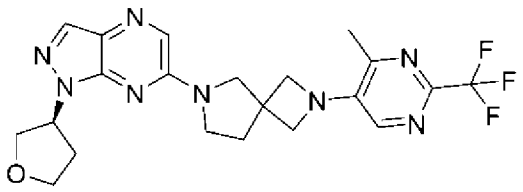
【1287】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(21 mg，0.36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 5.41 (ddt, J = 9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (ddt, J = 12.7, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 3H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例655：6-{1-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



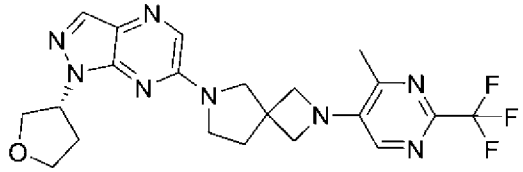
【1288】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(20.7 mg，0.36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 5.41 (ddt, J = 9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 3H). MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

實例656：2-[4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-{1-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



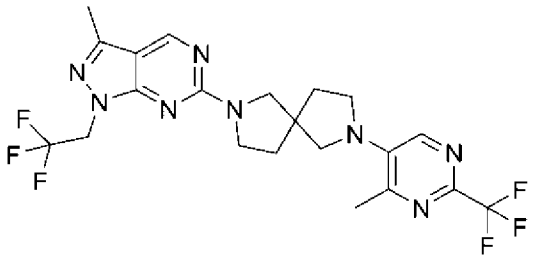
【1289】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(24.2 mg，0.41%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.42 (ddt, J = 9.0, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 3H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例657：2-[4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-{1-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基}-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



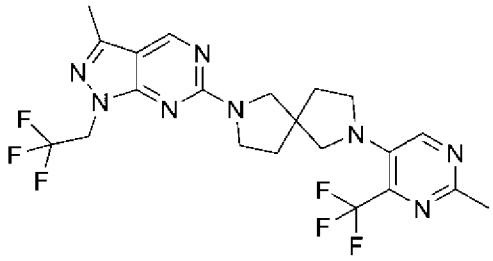
【1290】按照通用程序A，得到呈灰白色固體狀之所需產物(22.5 mg，0.38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.42 (ddt, J = 9.0, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 6H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 3H). MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

實例658：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



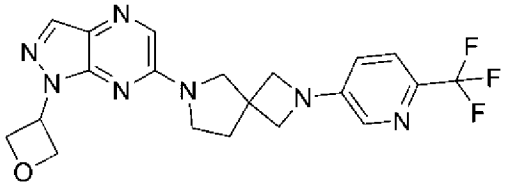
【1291】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(35.7 mg，0.55%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.78 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.53 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (dtt, J = 25.9, 12.5, 7.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

實例659：2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-7-[2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



【1292】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(6.5 mg，0.1%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.78 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.52 (m, 6H), 3.44 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 4H). MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

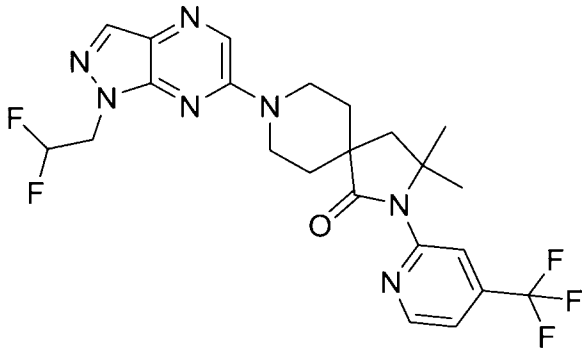
實例660：6-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【1293】按照通用程序A，得到呈白色固體狀之所需產物(44.3 mg，0.76%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H),

7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 5.94 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

實例661：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1294】步驟1：1-苯甲基-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈：按照通用程序AC，使用1-苯甲基哌啶-4-甲腈(2 g，10 mmol，1.0當量)及3-溴-2-甲基丙-1-烯(1.49 g，11 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-苯甲基-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈(1.2 g，47%)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

【1295】步驟2：8-苯甲基-3,3-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：在室溫下，攪拌1-苯甲基-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈(1.2 g，4.72 mmol，1.0當量)於H_2SO_4 (2 mL)/CH_3COOH (4 mL)中之溶液隔夜。反應物在0℃下用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅。所得混合物用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之8-苯

甲基-3,3-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(800 mg，62%)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

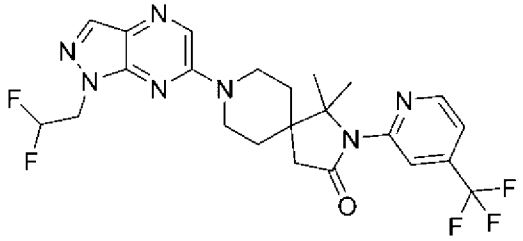
【1296】 步驟3：8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序Y，使用8-苯甲基-3,3-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(200 mg，0.73 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(247 mg，1.09 mmol，1.5當量)作為起始材料，1612891-29-8 (14 mg，18 μmol，0.025當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(120 mg，40%)。MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

【1297】 步驟4：3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序U，使用8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(70 mg，0.167 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(40 mg，73%)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1298】 步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(40 mg，0.121 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，0.134 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(14.9 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.48 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz,

1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.51 (dt, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). MS *m/z*: 510.25 $[M+H]^+$。

實例662：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1299】步驟1：2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙腈：按照通用程序Z，使用1-苯甲基哌啶-4-酮(5 g，26.4 mmol，1.0當量)及(氰基甲基)膦酸二甲酯(3.94 g，26.4 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙腈(5 g，89%)。MS *m/z*: 213 $[M+H]^+$。

【1300】步驟2：2-(1-苯甲基-4-(丙-1-烯-2-基)哌啶-4-基)乙腈：在-30℃下，在氬氣氛圍下，向2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙腈(1 g，4.71 mmol，1.0當量)及CuI (1.35 g，7.06 mmol，1.5當量)於Et_2O (40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴(丙-1-烯-2-基)鎂/THF(0.5 M) (23.6 mL，11.7 mmol，2.5當量)。在-30℃下攪拌反應混合物2 h，接著倒入NH_3水溶液(20 ml)中。所得混合物用EtOAc (50 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度，40 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之2-(1-苯甲基-4-(丙-1-烯-2-基)哌啶-4-基)乙腈(0.8 g，67%)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

【1301】 步驟3：8-苯甲基-1,1-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：在室溫下，攪拌2-(1-苯甲基-4-(丙-1-烯-2-基)哌啶-4-基)乙腈(800 mg，3.14 mmol，1.0當量)於H_2SO_4 (1 mL) /AcOH (2 mL)中之溶液隔夜。反應物在0℃下藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (50 mL)淬滅。所得混合物用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (3×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之8-苯甲基-1,1-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(400 mg，47%)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

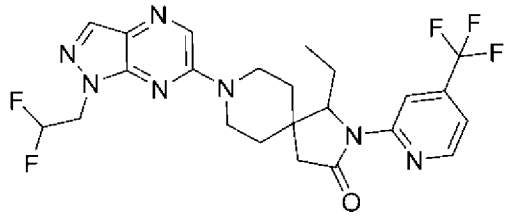
【1302】 步驟4：8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序Y，使用8-苯甲基-1,1-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(200 mg，0.73 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(247 mg，1.1 mmol，1.5當量)作為起始材料，1612891-29-8(30 mg，0.04 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(213 mg，71%)。MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

【1303】 步驟5：1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序U，使用8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(213 mg，0.51 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，60%)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1304】 步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-

1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，0.31 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(73 mg，414 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1,1-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(84 mg，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 24.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.25 (m, 1H), 4.80 - 4.45 (m, 4H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 18.0 Hz, 4H), 1.27 (d, *J* = 35.1 Hz, 6H). MS *m/z*: 510.2 $[M+H]^+$。

實例663：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1305】步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，15 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(3.37 g，15 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.2 g，80%)。MS *m/z*: 270 $[M+H]^+$。

【1306】步驟2：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：在60℃下，攪拌4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，11.1 mmol，1當量)、TBAF (55.7 mL，55.6 mmol，

5當量)及1-硝基丙烷(2.48 g，27.8 mmol，2.5當量)於THF (100 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (200 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度，40 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，50%)。MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$。

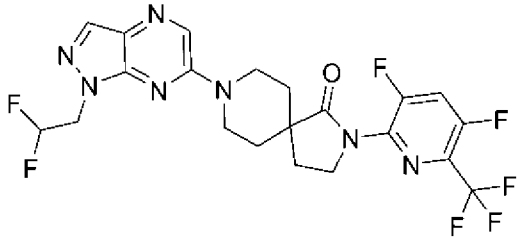
【1307】 步驟3：1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AB，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，5.5 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.3 g，86%)。MS *m/z*: 283 $[M+H]^+$。

【1308】 步驟4：1-乙基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.3 g，4.7 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(1.58 g，7.0 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.5 g，75%)。MS *m/z*: 428 [M+H]+。

【1309】 步驟5：1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.2 g)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(1.2 g). MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1310】 步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，0.3 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(72 mg，0.33 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(70 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 509.85 $[M+H]^+$。

實例664：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1311】 步驟1：2-(6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在60℃下，在空氣氛圍下，攪拌2-溴-3,5,6-三氟吡啶(500 mg，2.36 mmol，1.0當量)、1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(600 mg，2.36 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3(2306 mg，7.08 mmol，3.0當量)於DMF (5 mL)中之混合物3 h。可藉由

LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 1/1溶離，得到**呈淺黃色油狀之**2-(6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(430 mg，**40.9%**)。**MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$**。

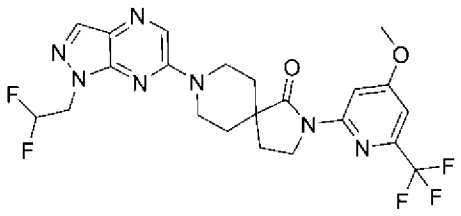
【1312】 步驟2：2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在120℃下，在氬氣氛圍下，攪拌2-(6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(430 mg，0.963 mmol，1.0當量)、三氟碘甲烷(944 mg，4.82 mmol，5.0當量)及Cu (612 mg，9.63 mmol，10.0當量)於DMF (5 mL)中之混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 1/1溶離，得到呈淺黃色油狀之2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65.0 mg，15.5%)。MS *m/z*: 436 $[M+H]^+$。

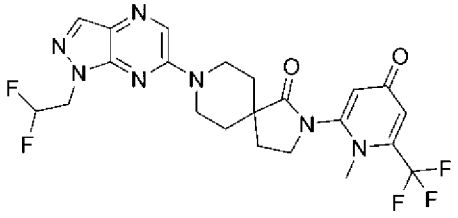
【1313】 步驟3：2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65.0 mg，0.149 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(45.0 mg)。MS *m/z*: 336 $[M+H]^+$。

【1314】 步驟4：2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通

用程序I，使用2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(45.0 mg，0.134 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(29.3 mg，0.134 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(3,5-二氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(6.30 mg，9.01%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.24 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.22 (tt, 1H), 4.66 (td, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H). MS *m/z*: 518.05 $[M+H]^+$。

實例665：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；實例666：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮





【1315】 步驟1：2-(4-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-醇(100 mg，0.506 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(154 mg，0.607 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-[4-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg，85.59%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

【1316】 步驟2：2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-

2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯；2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用CH_3I (111 mg，0.783 mmol，1.0當量)及2-(4-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，0.602 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯及2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，77%)之混合物。MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

【1317】 步驟3：2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽；2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯及2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之混合物(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽及2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 330 $[M+H]^+$。

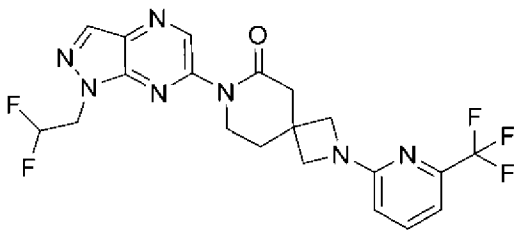
【1318】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽

及2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽之混合物(70 mg，0.191 mmol，1.0當量)以及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啡(41.8 mg，0.191 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗混合物。粗混合物藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-2-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(24 mg，24%)及8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-2-[1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(10 mg，10%)。

【1319】 **8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.26 (tt, *J* = 55.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 2H), 4.45 - 4.42 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 5H), 3.46 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.4, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.73 (m, 2H). MS *m/z*: 512.2 $[M+H]^+$。

【1320】 **8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-甲基-4-側氧基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.26 (tt, *J* = 55.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.46 - 4.41(m, 2H), 3.86 (t, *J* = 4.2, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.45 (t, *J* = 6.8, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.0, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H). MS *m/z*: 512.2 $[M+H]^+$。

實例667：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮



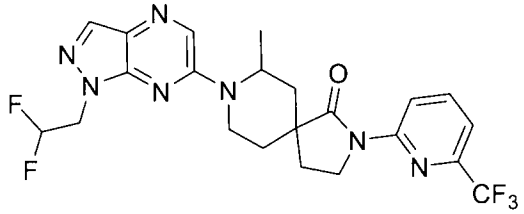
【1321】 步驟1：2-二苯甲基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序I，使用2-二苯甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(100 mg，0.326 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(78.5 mg，0.359 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-二苯甲基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(80 mg，50%)。MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

【1322】 步驟2：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序U，使用2-二苯甲基-7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(80 mg，0.164 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(40 mg，75%)。MS *m/z*: 323 $[M+H]^+$。

【1323】 步驟3：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序I，使用7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(40 mg，0.124 mmol，1.0當量)及2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(24.7 mg，0.149 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(8.8 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.35 (m, 2H), 4.97 - 4.84 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.27 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 468.05 $[M+H]^+$。

實例668：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1324】 步驟1：2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯：按照通用程序AB，使用2-甲基異菸鹼酸甲酯(2 g)作為起始材料，得到呈無色油狀之粗產物2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(2 g)。MS *m/z*: 158 $[M+H]^+$。

【1325】 步驟2：2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-甲酯：按照通用程序R，使用2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，11.4 mmol，1.0當量)及Boc_2O (2.75 g，12.6 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-甲酯(1.5 g，52%)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

【1326】 步驟3：4-(氰基甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-甲酯：按照通用程序AC，使用2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-甲酯(1 g，3.89 mmol，1.0當量)及2-溴乙腈(926 mg，7.78 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之4-(氰基甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-甲酯(500 mg，43%)。MS *m/z*: 297 $[M+H]^+$。

【1327】 步驟4：7-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AB，使用4-(氰基甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-

(三級丁酯)4-甲酯(250 mg)作為起始材料，得到呈無色油狀之粗產物7-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

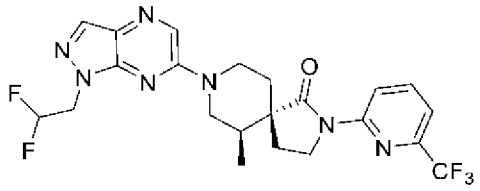
【1328】 步驟5：7-甲基-1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用7-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(330 g，1.23 mmol，1.0當量)及2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(223 mg，1.35 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-甲基-1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，25%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

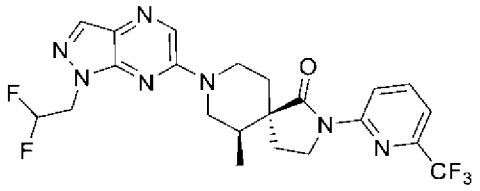
【1329】 步驟6：7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-甲基-1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1330】 步驟7：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg，0.286 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(68 mg，0.315 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(25 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s,

1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).MS *m/z*: 496.05 $[M+H]^+$。

實例669：外消旋-(5R,6R)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮，假定；實例670：外消旋-(5S,6R)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮，假定





【1331】步驟1：3-甲基噘啶-4-甲酸甲酯：按照通用程序AB，使用3-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(2 g，6.61 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之3-甲基噘啶-4-甲酸甲酯(2 g，95%)。MS *m/z*: 158 $[M+H]^+$。

【1332】步驟2：3-甲基噘啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯：按照通用程序R，使用3-甲基噘啶-4-甲酸甲酯(2 g，12.7 mmol，1.0當量)及Boc_2O (4.16 g，19.1 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-甲基噘啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯(1.6 g，48%)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

【1333】步驟3：4-(氰基甲基)-3-甲基噘啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯：按照通用程序AC，使用3-甲基噘啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯(500 mg，1.94 mmol，1.0當量)及2-溴乙腈(277 mg，2.33 mmol，1.2

當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之4-(氰基甲基)-3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯(150 mg，26%)。MS *m/z*: 297 $[M+H]^+$。

【1334】 步驟4：6-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AB，使用4-(氰基甲基)-3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-三級丁酯4-甲酯(200 mg，0.675 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之6-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，71%)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

【1335】 步驟5：6-甲基-1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用6-甲基-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.298 mmol，1.0當量)及2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(59 mg，0.358 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之6-甲基-1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，57%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1336】 步驟6：6-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用6-甲基-1-側氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物6-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1337】 步驟7：外消旋-(5*R*,6*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；外消旋-(5*S*,6*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照

通用程序I，使用6-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(65 mg，0.186 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40.6 mg，0.186 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗混合物。粗混合物藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之**外消旋-(5*R*,6*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(假定)** (12 mg，13%)及外消旋-(5*S*,6*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(假定) (30 mg，32%)。

【1338】 外消旋-(5R,6R)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮，假定

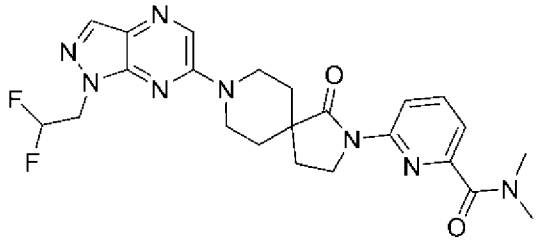
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.2, 1H), 6.27 (tt, J = 55.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 3H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z*: 496.20 $[M+H]^+$。

【1339】 外消旋-(5S,6R)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮，假定

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.2, 1H), 6.45 (tt, J = 55.2 Hz, 4.0

Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.2 Hz, 4.0 Hz, 2H), 4.17 - 4.13 (m ,2H),.4.02 - 3.96(.m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m,2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.69 - 1.66(m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z*: 496.20 $[M+H]^+$。

實例671：6-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺



【1340】步驟1：6-氟-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺：按照通用程序G，使用6-氟吡啶甲酸(300 mg，2.12 mmol，1.0當量)及二甲胺(107 mg，2.33 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氟-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺(220 mg，61%)。MS *m/z*: 169 $[M+H]^+$。

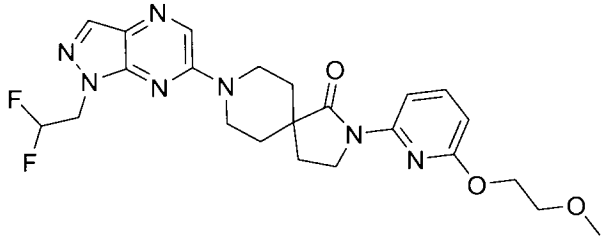
【1341】步驟2：2-(6-(二甲基胺甲醯基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用6-氟-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺(220 mg，1.31 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(365 mg，1.43 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(二甲基胺甲醯基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，17%)。MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$。

【1342】步驟3：*N*,*N* -二甲基-6-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶甲醯胺鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(6-(二甲基胺甲醯基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始

材料，得到粗產物*N*,*N* -二甲基-6-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶甲醯胺鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【1343】 步驟4：6-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺：按照通用程序I，使用*N*,*N* -二甲基-6-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶甲醯胺鹽酸鹽(60 mg，0.198 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(47.7 mg，0.218 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺(5.5 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 2.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H). MS *m/z*: 485.2 $[M+H]^+$。

實例672：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1344】 步驟1：2-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶：按照通用程序C，使用6-氯吡啶-2-醇(500 mg，3.86 mmol，1.0當量)及2-甲氧基乙-1-醇(442 mg，5.79 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-氯-6-

(2-甲氧基乙氧基)吡啶(400 mg，55%)。MS *m/z*: 188 $[M+H]^+$。

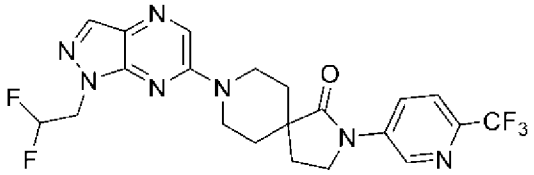
【1345】 步驟2：2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(150 mg，0.799 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(224 mg，0.879 mmol，1.1當量)作為起始材料，1612891-29-8 (67.4 mg，0.08 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯。MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$

【1346】 步驟3：2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 306 $[M+H]^+$。

【1347】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.164 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35.8 mg，0.164 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(36 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.27 (m, 2H), 4.71 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 4H), 4.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H),

3.36 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H). MS *m/z*: 488.2 $[M+H]^+$。

實例673：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



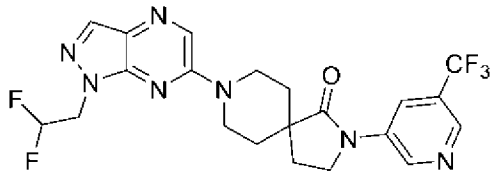
【1348】 步驟1：1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(78.2 mg，0.471 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，51%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1349】 步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1350】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.167 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40.2 mg，0.184 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-

基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(9 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.26 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.44 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.3 Hz, 2H). MS m/z: 482.1 $[M+H]^+$。

實例674：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



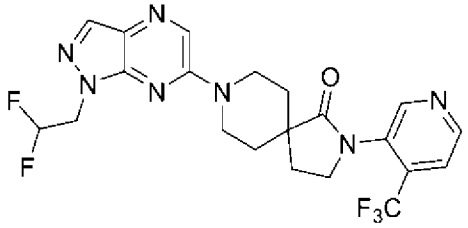
【1351】 步驟1：1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序F，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(97.3 mg，0.590 mmol，1.5當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，1612891-29-8 (33.0 mg，0.228 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，76%)。MS m/z: 400 $[M+H]^+$。

【1352】 步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到呈淺棕色油狀之粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS m/z: 300 $[M+H]^+$。

【1353】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-

2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg，0.238 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(52 mg，0.238 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.60 - 6.16 (m, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例675：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



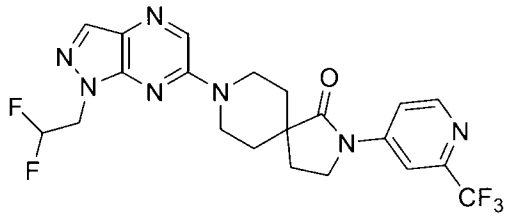
【1354】 步驟1：1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及3-氟-4-(三氟甲基)吡啶(85 mg，0.519 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，32%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1355】 **步驟2：2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-**

3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1356】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.149 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(36 mg，0.164 mol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(35 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.75 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 482.2[M+H]+。

實例676：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



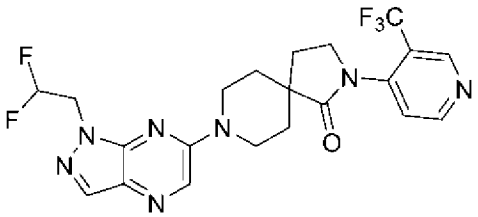
【1357】 步驟1：1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0392 mmol，1.0當量)及4-氟-2-(三氟甲基)吡啶(78.1 mg，0.471 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃

色油狀之1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，44.6%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1358】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.175 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(60.0 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1359】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(60.0 mg，0.200 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(43.8 mg，0.200 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(34.2 mg，39.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.66 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 - 7.68 (m, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.7 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.77 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例677：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮

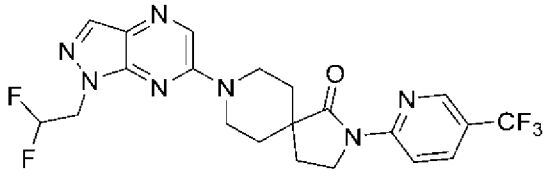


【1360】 步驟1：1-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)及4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(79 mg，0.432 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，89%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1361】 步驟2：2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1362】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(100 mg，0.334 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(73 mg，0.334 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(38.5 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.61 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.4 Hz, 2H). MS *m/z*:482.05 $[M+H]^+$。

實例678：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



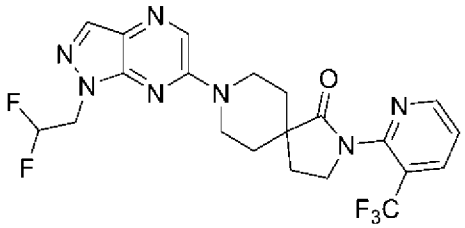
【1363】 步驟1：1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(93.4 mg，0.566 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，79%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1364】 步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1365】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.149 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(32.6 mg，0.149 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(43 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.22 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz,

1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例679：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



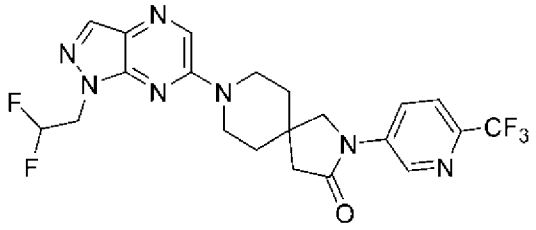
【1366】步驟1：1-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2-氟-3-(三氟甲基)吡啶(97.3 mg，0.590 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，76%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1367】步驟2：2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1368】步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80

mg，0.238 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉(52.1 mg，0.238 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.45 (tt, 1H), 4.70 (td, 2H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.31 - 3.27 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例680：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



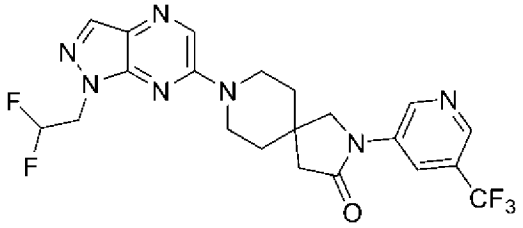
【1369】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(78.2 mg，0.471 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，51%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1370】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg)。

MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1371】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，0.167 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40.2 mg，0.184 mmol，1.10當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(22 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例681：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



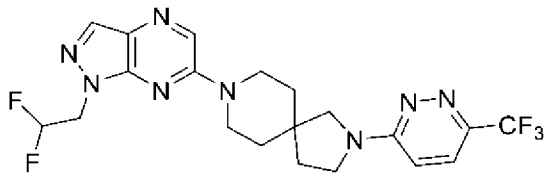
【1372】 步驟1：3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序F，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(97.3 mg，0.590 mmol，1.5當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，1612891-29-8 (33 mg，0.228 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸三級丁酯(120 mg，76%)。MS *m/z*: 400[M+H]$^+$。

【1373】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 [M+H]$^+$。

【1374】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.238 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52 mg，0.238 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(60 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.70 - 6.23 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 6H), 2.62 (s, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 4H).MS *m/z*: 482.1 [M+H]$^+$。

實例682：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



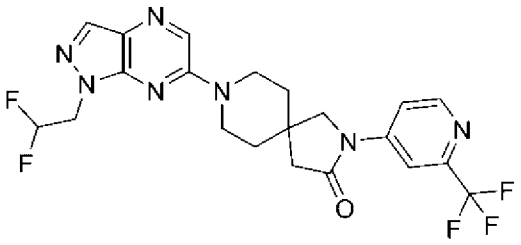
【1375】 步驟1：3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及3-氟-4-(三氟甲基)吡啶(85 mg，0.519 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，32%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1376】 步驟2：2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1377】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，0.149 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(36 mg，0.164 mol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(14 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 - 8.84 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H).MS *m/z*: 482.2$[M+H]^+$。

實例683：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



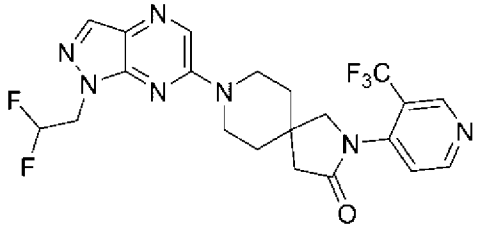
【1378】 步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.786 mmol，1.0當量)及4-氟-2-(三氟甲基)吡啶(195 mg，1.18 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，41.4%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1379】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，0.325 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1380】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，0.298 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(65.1 mg，0.298 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(31.4 mg，21.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.70 (td,

J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.99 - 3.68 (m, 6H), 2.67 (s, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例684：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



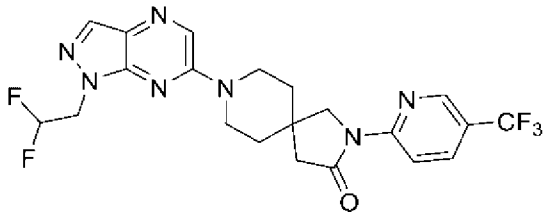
【1381】步驟1：3-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)及4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(79 mg，0.432 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，83%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1382】步驟2：2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1383】步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.267 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(58.4 mg，0.267 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(18.4 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z*:482.15 $[M+H]^+$。

實例685：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



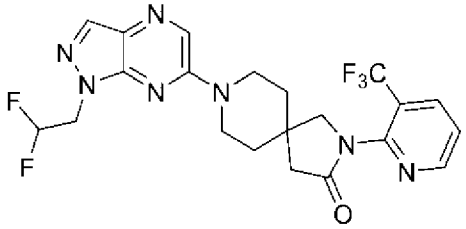
【1384】 步驟1：1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(93.4 mg，0.566 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(157 mg，83%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1385】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(157 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(157 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1386】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，

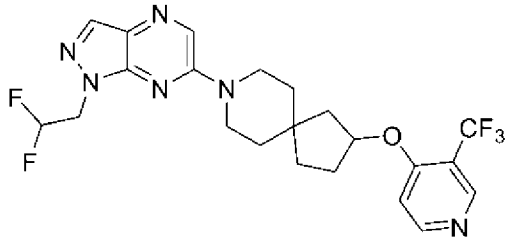
使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，0.149 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(32.6 mg，0.149 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(43 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.09 - 3.90 (m, 4H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例686：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1387】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.238 mmol，1.0當量)及2-氟-3-(三氟甲基)吡啶(39 mg，0.238 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(60 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.70 (td, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.80 - 1.78 (m, 4H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例687：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



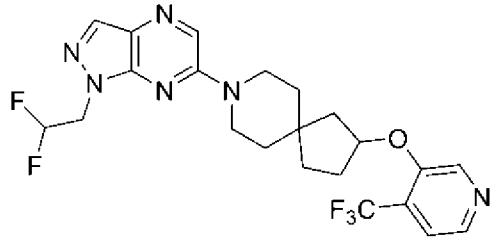
【1388】 步驟1：2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(60 mg，0.392 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，51%)。MS *m/z*: 401 [M+H]+。

【1389】 **步驟2：2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(55 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1390】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(55 mg，0.183 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(40 mg，0.183 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(43 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.68 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.20 (tt, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 3.86 - 3.64 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.50 (m, 6H). MS *m/z*:483.2 $[M+H]^+$。

實例688：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



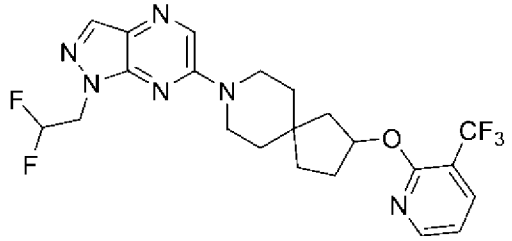
【1391】 步驟1：2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用4-(三氟甲基)吡啶-3-醇(100 mg，613 μmol，1.0當量)及2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(156 mg，611 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，40%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1392】 **步驟2：2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1393】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，

使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg，233 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50.8 mg，233 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(26.9 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 2H). MS *m/z*: 483.2 $[M+H]^+$。

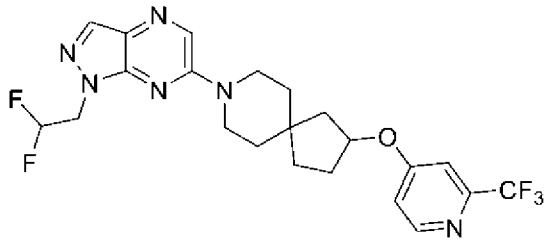
實例689：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



【1394】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.202 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.202 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(80 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.43 (m, 2H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.42 (tt, 1H), 5.68

- 5.52 (m, 1H), 4.69 (td, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 2H). MS *m/z*: 483.20 $[M+H]^+$。

實例690：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



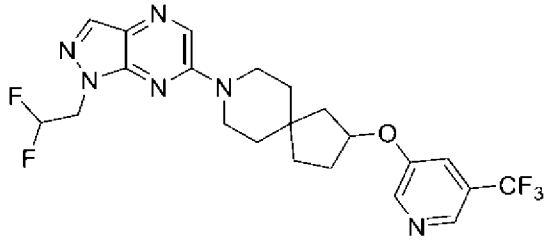
【1395】 步驟1：2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.586 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(128 mg，0.703 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，63.8%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1396】 **步驟2：2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.374 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1397】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg，0.399 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡

咔(87.3 mg，0.399 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(66.2 mg，34.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.15 (tt, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.88 - 3.66 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.65 (q, *J* = 7.4, 6.4 Hz, 3H), 1.57 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 483.25 $[M+H]^+$。

實例691：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



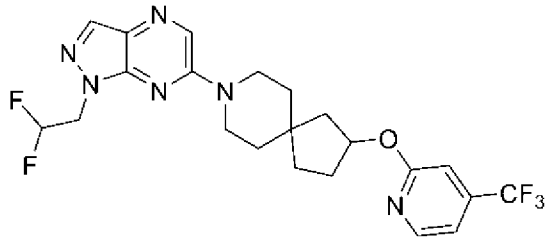
【1398】 步驟1：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，981 μmol，1.0當量)及5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(160 mg，981 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(354 mg，90%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1399】 步驟2：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(354 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-

(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(354 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1400】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(111 mg，329 μmol，1.2當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，274 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(95 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 - 8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.14 (tt, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.75 (tt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 4H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 3H), 1.57 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 483.2 $[M+H]^+$。

實例692：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



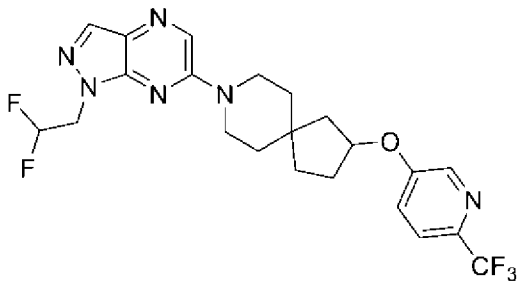
【1401】 步驟1：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.470 mmol，1當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶

(85.34 mg，0.517 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，42%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1402】 **步驟2：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.485 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1403】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(58.23 mg，0.266 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(60 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.40 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 5H), 1.60 - 1.52 (m, 2H). MS *m/z*: 483.4 $[M+H]^+$。

實例693：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



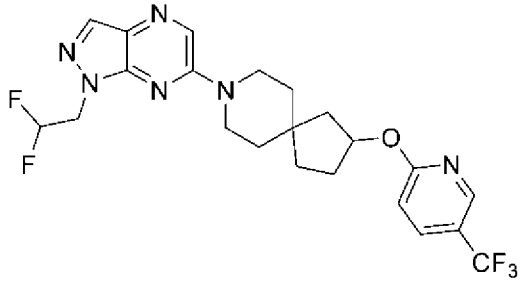
【1404】 步驟1：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，0.352 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(70.1 mg，0.422 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，63%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1405】 **步驟2：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1406】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg，0.233 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(56.1 mg，0.256 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(86.9 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.39 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.61 - 6.24 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H),

3.82 - 3.67 (m, 4H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 483.3 $[M+H]^+$。

實例694：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



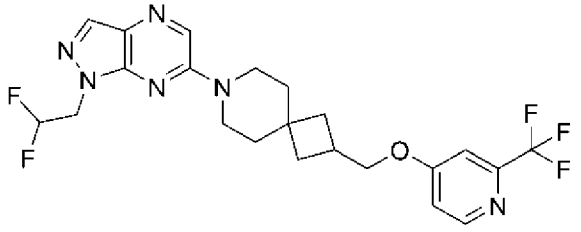
【1407】 步驟1：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.587 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(116 mg，0.704 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，89%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1408】 **步驟2：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(210 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1409】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(92.4 mg，0.274 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡

咔(60 mg，0.274 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(86.8 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 5H), 1.58 - 1.54 (m, 2H). MS *m/z*: 483.3 $[M+H]^+$。

實例695：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔



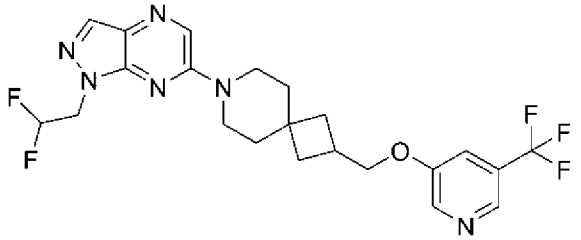
【1410】 步驟1：2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，0.587 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(160 mg，0.880 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，63.8%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1411】 **步驟2：2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，0.374 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-

7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1412】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序I，使用2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(92.4 mg，0.274 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60.0 mg，0.274 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(68.5 mg，51.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 6H). MS *m/z*: 483.3 $[M+H]^+$。

實例696：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



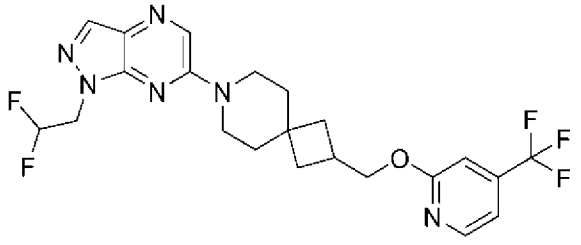
【1413】 步驟1. 2-(((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序X，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(200 mg，1.29 mmol，1.0當量)及3-氟-5-(三氟甲基)吡啶(274 mg，2.59 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁

酯(140 mg，55%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1414】 步驟2. 2-(((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1415】 步驟3. 1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(90 mg，0.238 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52 mg，0.238 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H),4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*:483.2 $[M+H]^+$。

實例697：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

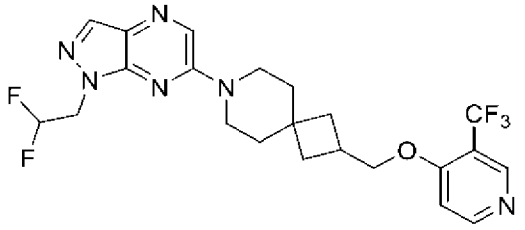


【1416】 步驟1：2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg，0.470 mmol，1當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(85.34 mg，0.517 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，42.5%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1417】 **步驟2：2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(110 mg，0.275 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1418】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(58.23 mg，0.266 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (dt, *J* = 32.8, 6.0 Hz, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.58 (m, 2H). MS *m/z*: 483.4 $[M+H]^+$。

實例698：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



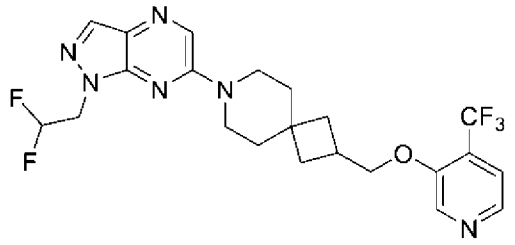
【1419】 步驟1：2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(60 mg，0.392 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg，77%)。MS *m/z*: 401 [M+H]+。

【1420】 **步驟2：2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(90 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1421】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡**：按照通用程序I，使用2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(90 mg，0.3 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(65 mg，0.3 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 - 3.56 (m, 4H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 2H). MS m/z:483.2 $[M+H]^+$。

實例699：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



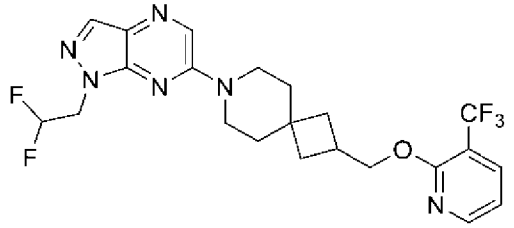
【1422】 步驟1：2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用4-(三氟甲基)吡啶-3-醇(100 mg，613 μmol，1.0當量)及2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(156 mg，613 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(80 mg，32%)。MS m/z: 401 $[M+H]^+$。

【1423】 **步驟2：2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg)。MS m/z: 301 $[M+H]^+$。

【1424】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序

I，使用2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg，233 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(61 mg，279 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(31.9 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 4H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 483.2 $[M+H]^+$。

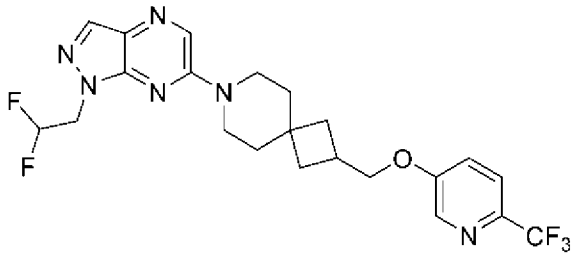
實例700：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【1425】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(60 mg，0.202 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.202 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(39 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 1H), 6.58 - 6.28

(m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 4.40 - 4.39 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.60 - 1.57 (m, 2H). MS *m/z*: 483.4 $[M+H]^+$。

實例701：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



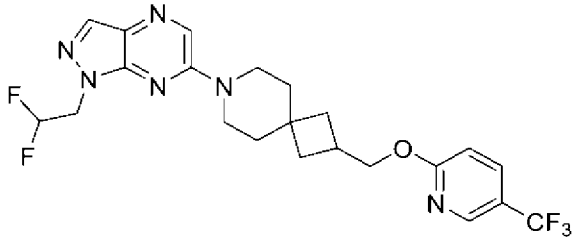
【1426】 步驟1：2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.391 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(77.8 mg，0.469 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(70 mg，45%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1427】 步驟2：2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1428】 步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(40 mg，0.133 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-

b]吡啡(32.1 mg，0.146 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(17.9 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.43 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.63 (s, 2H). MS *m/z*: 483.4 [M+H]$^+$。

實例702：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



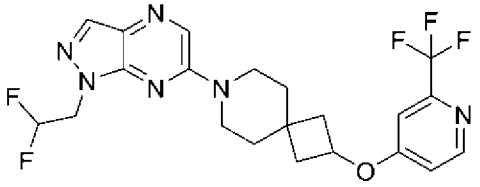
【1429】 步驟1：2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2-(羥基甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(200 mg，0.783 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(155 mg，0.941 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(305 mg，97%)。MS *m/z*: 401 [M+H]$^+$。

【1430】 步驟2：2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(305 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(305

mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1431】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：**按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(92.4 mg，0.274 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(60 mg，0.274 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(94.3 mg，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (dt, 4H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.00 (t, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.64 - 1.57 (m, 2H). MS *m/z*: 483.3 $[M+H]^+$。

實例703：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



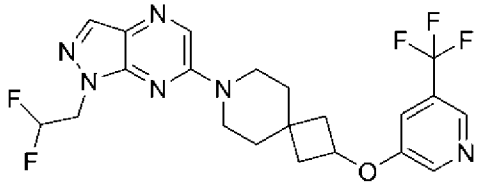
【1432】 步驟1：2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，0.620 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(135 mg，0.744 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，62.5%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1433】 **步驟2：2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬**

烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(150 mg，0.388 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1434】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(120 mg，0.418 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(91.6 mg，0.418 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(61.1 mg，31.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.06 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.72 (dt, *J* = 32.0, 5.5 Hz, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 469.2 $[M+H]^+$。

實例704：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



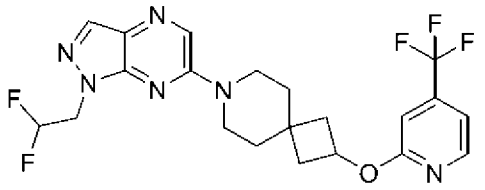
【1435】 步驟1：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(200 mg，1.29 mmol，1.0當量)及3-氟-5-(三氟甲基)吡啶

(274 mg，2.59 mmol，2.0當量)作為起始材料，，得到呈白色固體狀之2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg，22%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1436】 **步驟2：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1437】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(90 mg，0.238 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52 mg，0.238 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.19 (m, 1H),5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 2H). MS *m/z*: 469.4 $[M+H]^+$。

實例705：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



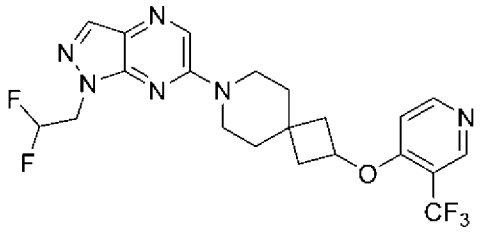
【1438】 步驟1：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(120 mg，0.497 mmol，1當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(90.30 mg，0.547 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(110 mg，46%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1439】 **步驟2：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(110 mg，0.284 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1440】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg，0.245 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(64.13 mg，0.294 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(80 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.49

- 2.46 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 469.4 $[M+H]^+$。

實例706：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



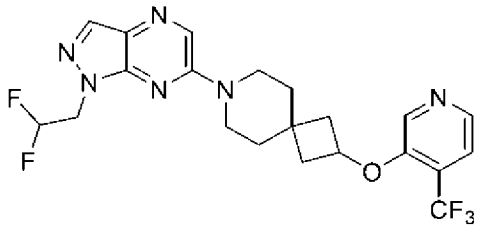
【1441】 步驟1：2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，0.414 mmol，1當量)及4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(63.3 mg，0.414 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，63%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1442】 **步驟2：2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1443】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(80 mg，0.287 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(55.6 mg，0.3 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-

(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z*:469.1 $[M+H]^+$。

實例707：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



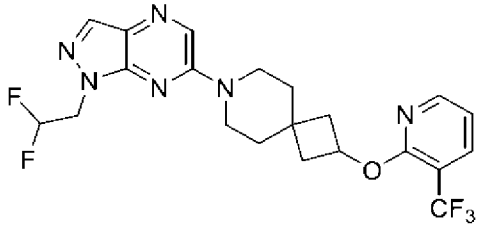
【1444】 步驟1：2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(170 mg，0.704 mmol，1當量)及4-(三氟甲基)吡啶-3-醇(172 mg，1.05 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，55%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1445】 步驟2：2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.348 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1446】 步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)

氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(65 mg，0.227 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(59.55 mg，0.272 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(30 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.72 (dt, *J* = 24.6, 5.5 Hz, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 469.4 $[M+H]^+$。

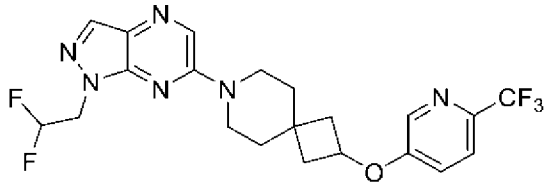
實例708：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【1447】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(60 mg，0.202 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.202 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.38 (m, 2H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.58 - 6.29 (m,

1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 2H), 3.85 - 3.61 (m, 4H), 2.53 - 2.51 (m,1H), 2.49 (s, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 469.15 $[M+H]^+$。

實例709：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



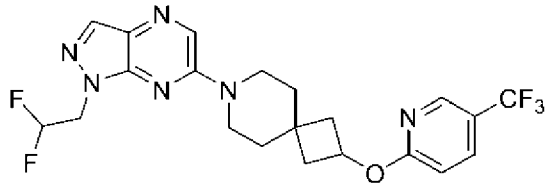
【1448】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(100 mg，0.413 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(82.4 mg，0.496 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(80 mg，50%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1449】 **步驟2：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1450】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(50 mg，0.174 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(42 mg，0.192 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-

二氟乙基)-6-(2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(52.8 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.25 (m, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 469.1 $[M+H]^+$。

實例710：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



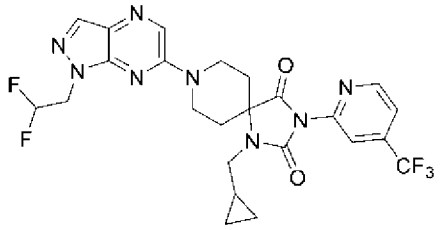
【1451】 步驟1：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(300 mg，1.24 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(246 mg，1.492 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(445 mg，93%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1452】 **步驟2：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(445 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(305 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1453】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)**

氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(88.6 mg，0.274 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，0.274 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(93.5 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (tt, *J* = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 5.34 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H). MS *m/z*: 510.4 $[M+H]^+$。

實例711：1-(環丙基甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1454】步驟1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：在60℃下，在空氣氛圍下，攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(2000 mg，5.28 mmol，1.0當量)、NMI (1300 mg，15.8 mmol，3.0當量)及4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1020 mg，6.34 mmol，1.2當量)於ACN (20 mL)中之溶液隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離，得到呈白色固體狀之4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-

((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(413 mg，15%)。MS *m/z*: 523 $[M+H]^+$

【1455】 **步驟2：2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：在60℃下，在空氣氛圍下，攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg，0.23 mmol，1.0當量)於DMF (2 mL)中之溶液隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。減壓濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(73 mg，76%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

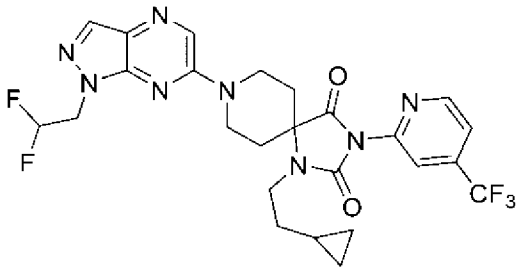
【1456】 **步驟3：1-(環丙基甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(73 mg，176 μmol)及(溴甲基)cyclo丙烷(35.7 mg，264 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(環丙基甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，73%)。MS *m/z*: 469 $[M+H]^+$。

【1457】 **步驟4：1-(環丙基甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(環丙基甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(環丙基甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 369 $[M+H]^+$。

【1458】 **步驟5：1-(環丙基甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(環丙基甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg，136 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35.6 mg，163 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(環丙基甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(29.7 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.56 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.30 - 0.21 (m, 2H). MS *m/z*: 551.2 $[M+H]^+$。

實例712：1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1459】 步驟1：1-(2-環丙基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在50℃下，攪拌

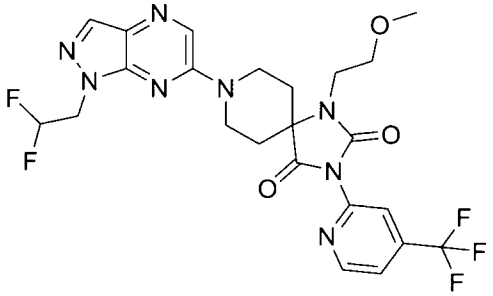
2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.241 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3 (157 mg，0.482 mmol，2.0當量)於DMF (2 mL)中之溶液1 h。所得混合物用EtOAc (20 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-(2-環丙基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，52%)。MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

【1460】 **步驟2：1-(2-環丙基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2-環丙基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2-環丙基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 383 $[M+H]^+$。

【1461】 **步驟3：1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2-環丙基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(60 mg，0.15 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(38 mg，0.17 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),

8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.43 (m, 4H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.33 - 3.31 (m, 1H) (s, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 4H), 1.51 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.76 - 0.63 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - 0.03 (m, 2H). MS *m/z*: 565.4 $[M+H]^+$。

實例713：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

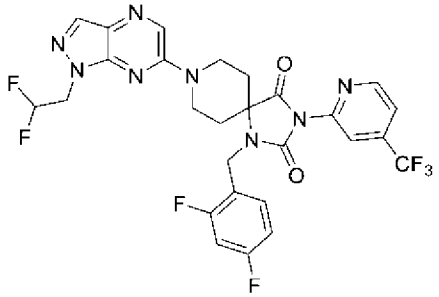


【1462】步驟1：1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.289 mmol，1.0當量)及1-溴-2-甲氧基乙烷(80 mg，0.579 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(95 mg，69%)。MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。

【1463】**步驟2：1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(95 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(75 mg)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

【1464】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(75 mg，0.18 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(44 mg，0.20 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(28 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 6.45 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.58 (m, 4H), 3.62 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.49 - 4.38 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H). MS *m/z*: 555.2 $[M+H]^+$。

實例714：1-(2,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



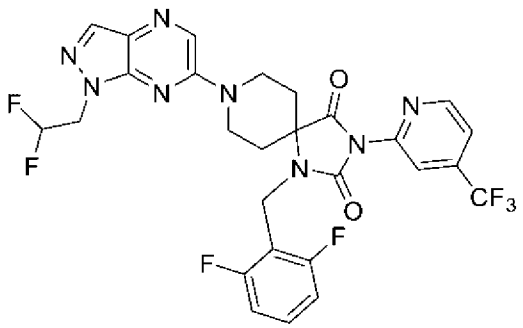
【1465】 步驟1：1-(2,4-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，121 μmol，1.0當量)及1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(37.1 mg，181 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(2,4-二氟

苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，92%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1466】 **步驟2：1-(2,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2,4-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物1-(2,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1467】 **步驟3：1-(2,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，90.9 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(23.8 mg，109 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(24.1 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.00 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 6H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H). MS *m/z*: 623.1 $[M+H]^+$。

實例715：1-(2,6-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



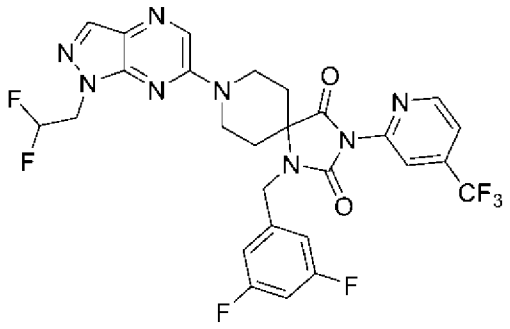
【1468】 步驟1：1-(2,6-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.169 mmol，1當量)及2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(42 mg，0.203 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,6-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，72%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1469】 **步驟2：1-(2,6-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2,6-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，0.12 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-(2,6-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1470】 **步驟3：1-(2,6-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2,6-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(45 mg，0.102 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(26 mg，0.122 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,6-二氟苯甲基)-

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(20 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.53 (m, 6H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 4H). MS *m/z*: 623.5 $[M+H]^+$。

實例716：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



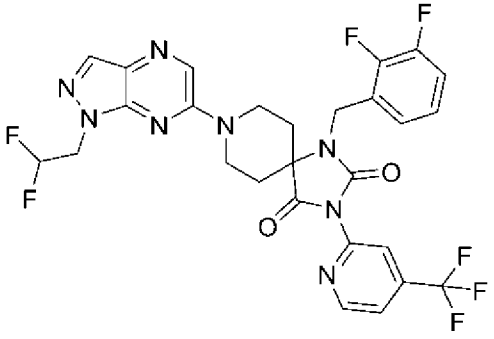
【1471】步驟1：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在50℃下，攪拌2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.193 mmol，1.0當量)、1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(60 mg，0.289 mmol，1.5當量)及Cs_2CO_3 (125 mg，0.386 mmol，2.0當量)於DMF (1 mL)中之溶液2 h。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，62%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1472】**步驟2：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-**

1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(55 mg). MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1473】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(55 mg，0.12 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(30 mg，0.14 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.42 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 6H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H). MS *m/z*: 623.4 $[M+H]^+$。

實例717：1-(2,3-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



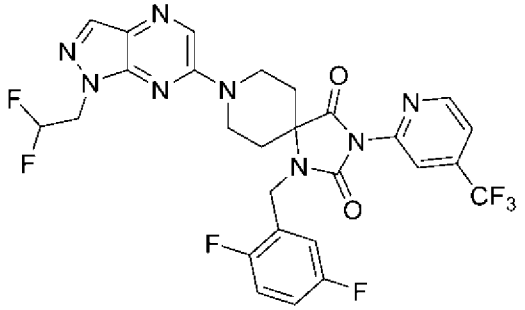
【1474】 步驟1：1-(2,3-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.145 mmol)及1-(溴甲基)-2,3-二氟苯(35 mg，0.174 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,3-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，76%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1475】 **步驟2：1-(2,3-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2,3-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.111 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-(2,3-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1476】 **步驟3：1-(2,3-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2,3-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，0.09 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(23 mg，0.108 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,3-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(38 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 7.18 -

7.08 (m, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 6H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 4H). MS *m/z*: 623.10 $[M+H]^+$。

實例718：1-(2,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



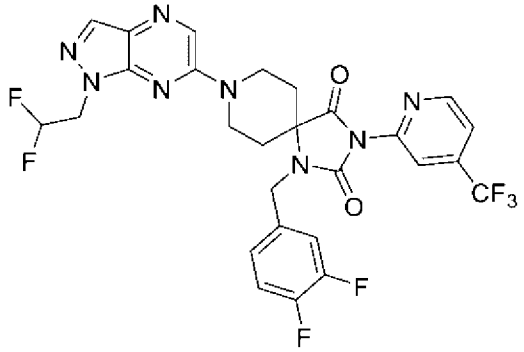
【1477】步驟1：1-(2,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.169 mmol，1當量)及2-(溴甲基)-1,4-二氟苯(34.8 mg，0.169 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，63%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1478】**步驟2：1-(2,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1479】**步驟3：1-(2,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷**

-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-(2,5-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，0.091 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(20 mg，0.091 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(31.4 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.56 (m, 6H), 3.61 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.26 - 1.98 (m, 4H). MS *m/z*: 623.2 $[M+H]^+$。

實例719：1-(3,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

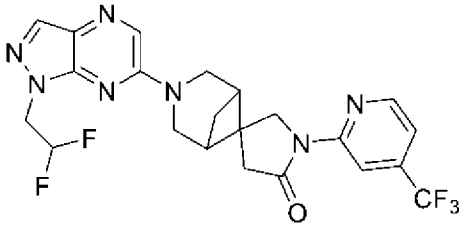


【1480】步驟1：1-(3,4-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，193 μmol，1.0當量)及4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(43.8 mg，212 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(3,4-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，58%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1481】 **步驟2：1-(3,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(3,4-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物1-(3,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1482】 **步驟3：1-(3,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,4-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，90.9 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(23.8 mg，109 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(24.0 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.42 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 4H). MS *m/z*: 623.1 $[M+H]^+$。

實例720：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮



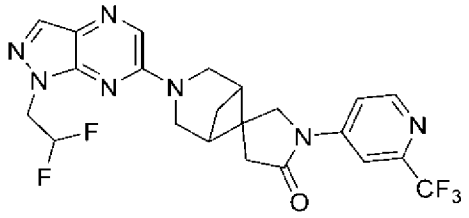
【1483】 步驟1：5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序E，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(200 mg，667 μmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(132 mg，800 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(80 mg，27%)。MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

【1484】 **步驟2：1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序U，使用5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(80 mg，179 μmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(50 mg，89%)。MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。

【1485】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(50 mg，161 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(35 mg，161 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(22 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.30 (tt, 1H), 4.72 (td, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.59

(s, 1H), 1.64 (d, 1H). MS *m/z*: 535.15 $[M+H]^+$。

實例721：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮



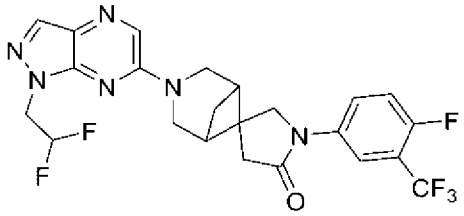
【1486】 步驟1：5'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序X，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(100 mg，0.33 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(72.4 mg，0.36 mmol，1.2當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (28.2 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之5'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(50 mg，34%)。MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

【1487】 **步驟2：1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮：**按照通用程序U，使用5'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(50 mg，0.11 mmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(25 mg，70%)。MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。

【1488】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮：**按照通用程序I，使用1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(25 mg，0.08 mmol，1.0當量)及6-氯-1-

(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(21 mg，0.1 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(18.7 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 6.48 (td, *J* = 55.0, 4.4 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (br, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 5H), 1.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H). MS *m/z*: 494.2 $[M+H]^+$。

實例722：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮



【1489】步驟1：6-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序Z，使用6-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯(1 g，4.08 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1095 mg，4.88 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯(600 mg，47%)。MS *m/z*: 316 $[M+H]^+$。

【1490】步驟2：6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-(硝基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序AA，使用6-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯(600 mg，1.91 mmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-(硝基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯(510 mg，71%)。MS

m/z: 377 $[M+H]^+$。

【1491】 **步驟3：5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：**在60℃下，攪拌6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-(硝基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸苯甲酯(400 mg，0.989 mmol，1當量)及Zn (646 mg，9.89 mmol，10當量)及HCl (3mL)於i-PrOH (6 mL)中之溶液隔夜。得到粗產物5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(250 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

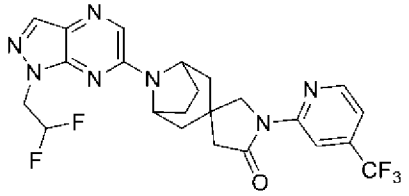
【1492】 **步驟4：1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：**按照通用程序Y，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(150 mg，0.499 mmol，1.0當量)及4-溴-1-氟-2-(三氟甲基)苯(146 mg，0.599 mmol，1.2當量)作為起始材料，1612891-29-8 (21 mg，25 μmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(80 mg，35%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$.

【1493】 **步驟5：1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮：**按照通用程序U，使用1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(80 mg，173 μmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(30 mg，52%)。MS *m/z*: 329 $[M+H]^+$。

【1494】 **步驟6：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-**

酮：按照通用程序I，使用1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(30 mg，0.09 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(20 mg，0.09 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(9.5 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.24 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.30 (tt, *J* = 55.4, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 3H), 1.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H). MS *m/z*: 511.1 $[M+H]^+$。

實例723：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮



【1495】步驟1：3-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(5 g，22.1 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(100 mg，26.5 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.03 g，46%)。MS *m/z*: 296 $[M+H]^+$。

【1496】**步驟2：3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(硝基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AA，使用3-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.03 g，10.3

mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(硝基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.33 g，36%)。MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$。

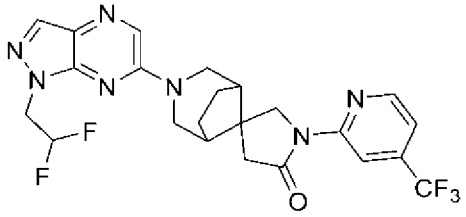
【1497】 步驟3：5'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AB，使用3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(硝基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，1.12 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(160 mg，50%)。MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$。

【1498】 步驟4：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用5'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.569 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(155 mg，0.683 mmol，1.2當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (48.3 mg，0.057 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(110 mg，45%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1499】 步驟5：1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1500】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(70 mg，0.215 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(51.7 mg，0.236 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-5'-酮(47.9 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.52 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 6H), 1.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.05 $[M+H]^+$。

實例724：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮



【1501】 步驟1：8-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用(1R,5S)-8-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(1.00 g，4.44 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1095 mg，4.88 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之8-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(600 mg，47%)。MS *m/z*: 296 $[M+H]^+$。

【1502】 **步驟2：8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-(硝基甲基)-3-氮雜**

雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序AA，使用8-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(600 mg，1.91 mmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-(硝基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(510 mg，71%)。MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$。

【1503】 步驟3：5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：在60℃下，攪拌8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-(硝基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(500 mg，1.41 mmol，1.0當量)及Zn (913 mg，14.1 mmol，10當量)及HCl (3 mL)於i-PrOH (6 mL)中之溶液隔夜。得到粗產物5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(100 mg)。MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$。

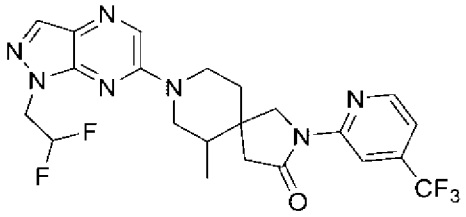
【1504】 步驟4：5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.357 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(71 mg，0.428 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(50 mg，33%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1505】 步驟5：1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 326

$[M+H]^+$。

【1506】 步驟6：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮：按照通用程序I，使用1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(40 mg，0.11 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(24.2 mg，0.11 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮(20 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H),2.98 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.1 $[M+H]^+$。

實例725：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1507】 步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2000 mg，9.38 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2310 mg，10.3 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1850 mg，69.6%)。MS

m/z: 284 $[M+H]^+$。

【1508】 **步驟2：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AA，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1850 mg，6.51 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，13.3%)。MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$。

【1509】 **步驟3：6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在80℃下，在氮氣氛圍下，攪拌4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.870 mmol，1.0當量)及Zn (284 mg，8.70 mmol，10.0當量)於2-丙醇(7 mL)及HCl (6 M，4 mL)中之混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE=1/1溶離，得到呈白色固體狀之6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，64.1%)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

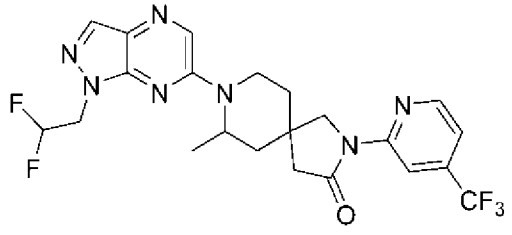
【1510】 **步驟4：6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序E，使用6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.558, 1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(120 mg，0.725, 1.3當量)作為起始材料，得到產物6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，30.3%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1511】 **步驟5：6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺**

[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.169 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50.0 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1512】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50.0 mg，0.160 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(34.9 mg，0.160 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(35.9 mg，44.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.62 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.28 (dt, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.8, 9.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.54 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 1H), 0.90 (dd, *J* = 12.5, 6.8 Hz, 3H).MS *m/z*: 496.05 $[M+H]^+$。

實例726：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1513】 步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.39 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2.3 g，10.3 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，45%)。MS *m/z*: 284 $[M+H]^+$。

【1514】 **步驟2：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AA，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，2.12 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，27%)。MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$。

【1515】 **步驟3：7-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.581 mmol，1當量)及Zn (379 mg，5.81 mmol，10當量)於i-PrOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (1 mol/L，2 mL)。在60℃下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈無色油狀之7-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，64%)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

【1516】 **步驟4：7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用7-甲基-3-側

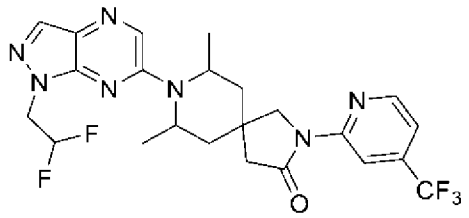
氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，1.66 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(68 mg，1.83 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，38%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1517】 **步驟5：7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1518】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg，0.114 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(27 mg，0.126 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色半固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(8 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 2H), 3.01 - 2.79 (m, 2H), 2.05 - 1.61 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 496.3$[M+H]^+$。

實例727：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-7,9-二甲基-

2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1519】 步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用2,6-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2000 mg，8.77 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2171 mg，9.65 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1770 mg，67.7%)。MS *m/z*: 298 $[M+H]^+$。

【1520】 **步驟2：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2,6-二甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AA，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1770 mg，5.94 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2,6-二甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，28.1%)。MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$。

【1521】 **步驟3：7,9-二甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在80℃下，在氮氣氛圍下，攪拌4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2,6-二甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.67 mmol，1.0當量)及Zn (547 mg，8.37 mmol，5.0當量)於2-丙醇(36 mL)及HCl (6 M，18 mL)中之混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE=1/1溶離，得到呈白色固體狀之7,9-二甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁

酯(430 mg，90.9%)。MS *m/z*: 283 $[M+H]^+$。

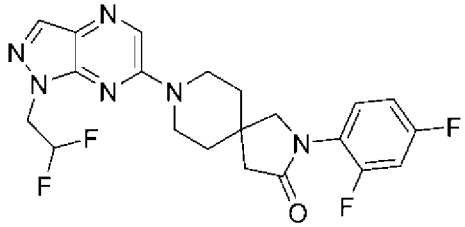
【1522】 步驟4：7,9-二甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用7,9-二甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.707, 1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(129 mg，0.777, 1.1當量)作為起始材料，得到產物7,9-二甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，49.6%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【1523】 步驟5：7,9-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7,9-二甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.350 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物7,9-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(130 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1524】 步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-7,9-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序Y，使用7,9-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，0.305 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(66.8 mg，0.305 mmol，1.0當量)作為起始材料，Pd-PEPPSI-IPent作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-7,9-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(26.2 mg，18.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 - 8.48 (m, 2H), 8.44 - 8.00 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.38 (m, 4H), 4.07 (dd, *J* = 64.4,

10.9 Hz, 2H), 3.00 - 2.61 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.06 (dd, *J* = 28.9, 14.7 Hz, 2H), 1.48 - 1.26 (m, 6H). MS *m/z*: 510.25 $[M+H]^+$。

實例728：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



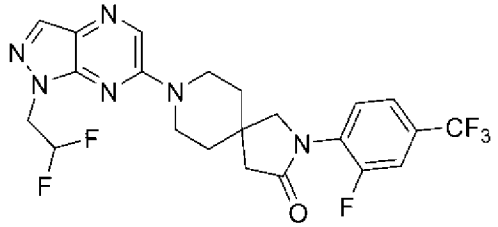
【1525】步驟1：2-(2,4-二氟苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.786 mol，1.0當量)及2,4-二氟-1-碘苯(283 mg，1.17 mol，1.5當量)作為起始材料，1612891-29-8 (33 mg，0.039 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之2-(2,4-二氟苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(89.5 mg，31%)。MS *m/z*: 367 $[M+H]^+$。

【1526】**步驟2：2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2,4-二氟苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(89.5 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(67.7 mg)。MS *m/z*: 267 $[M+H]^+$。

【1527】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(67.7 mg，0.224 mmol，

1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(53.7 mg，0.246 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(42.5 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.59 - 6.29 (m, 1H), 4.74- 4.65 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.78 - 3.71(m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 449.3 $[M+H]^+$。

實例729：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



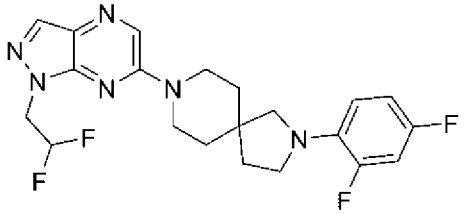
【1528】步驟1：2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(462 mg，1590 μmol，1.5當量)及2-氟-1-碘-4-(三氟甲基)苯(462 mg，1590 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(439 mg，45%)。MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$。

【1529】**步驟2：2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，504 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸

-3-酮鹽酸鹽(210 mg)。MS *m/z*: 317 $[M+H]^+$。

【1530】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸(117 mg，332 μmol，1.2當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(60 mg，277 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(99.7 mg，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 3H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.92 (dt, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 499.4 $[M+H]^+$。

實例730：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



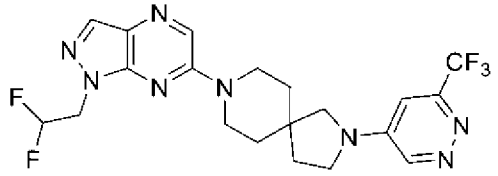
【1531】 步驟1：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序C，使用2-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，981 μmol，1.0當量)及5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(160 mg，981 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(354 mg，90%)。MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$。

【1532】 **步驟2：2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸**

烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(354 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(354 mg)。MS *m/z*: 253 $[M+H]^+$。

【1533】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(111 mg，329 μmol，1.2當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，274 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(95 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 1H), 6.61 - 6.28 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.40 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 435.3 $[M+H]^+$。

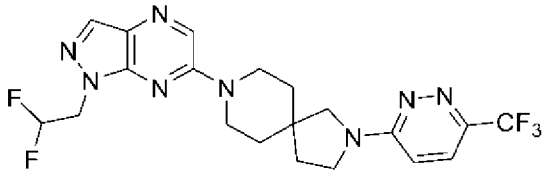
實例731：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒啉-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1534】 步驟1：8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基]-2-[6-(三氟甲基)嗒啉-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)嗒啉-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40 mg，0.124 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉(27 mg，

0.124 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基]-2-[6-(三氟甲基)嗒啉-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(5 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.26 (tt, 1H), 4.66 (td, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.38 (m, 4H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z*: 469.2 $[M+H]^+$。

實例732：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



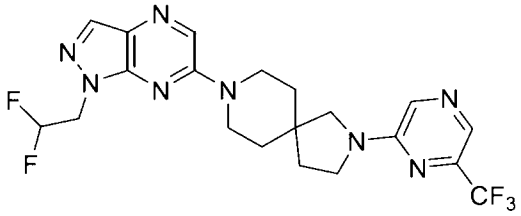
【1535】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.833 mmol，1.0當量)及3-溴-6-(三氟甲基)嗒啉(207 mg，0.916 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg，56%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1536】 **步驟2：2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(160 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1537】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程

序I，使用2-(6-(三氟甲基)嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.186 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯(45 mg，0.204 mol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(35 mg，40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.52 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.53 (m, 8H), 2.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 469.3[M+H]$^+$。

實例733：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



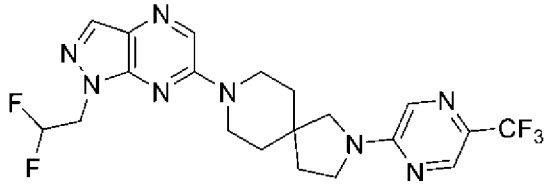
【1538】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.414 mmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡呯(91.1 mg，0.498 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90.0 mg，56.0%)。MS *m/z*: 387 [M+H]$^+$。

【1539】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90.0 mg，0.233 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡呯-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽

(70.0 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1540】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70.0 mg，0.244 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(53.4 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色半固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(67.0 mg，58.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (dt, *J* = 13.0, 7.9 Hz, 4H). MS *m/z*: 469.4 $[M+H]^+$。

實例734：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



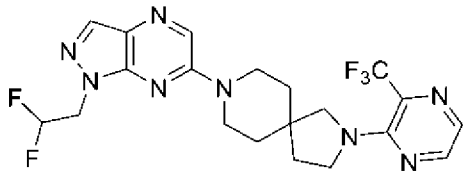
【1541】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(91.1 mg，0.498 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，74%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1542】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**

鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1543】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg，0.279 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(67.2 mg，0.307 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(81.3 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 18.5 Hz, 2H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 469.2 $[M+H]^+$。

實例735：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



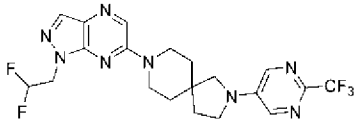
【1544】 步驟1：2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.662 mmol，1.0當量)及2-氯-3-(三氟甲基)吡啉(137 mg，0.747 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(3-(三

氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，49.8%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1545】 **步驟2：2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.310 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70.0 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1546】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90.0 mg，0.314 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(53.4 mg，0.314 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(37.9 mg，32.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 469.4 $[M+H]^+$。

實例736：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



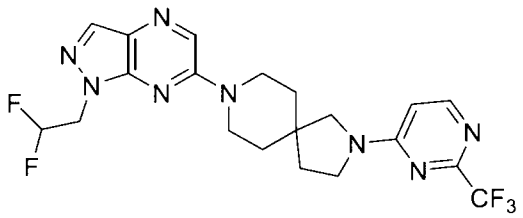
【1547】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三

級丁酯(100 mg，416 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(103 mg，458 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，62%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1548】 **步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸：**按照通用程序B，使用2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，259 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1549】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶(70 mg，320 μmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg，352 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基]-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(36.7 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (dt, *J* = 13.4, 4.8 Hz, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 12.8, 7.2, 4.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 469.25 $[M+H]^+$

實例737：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



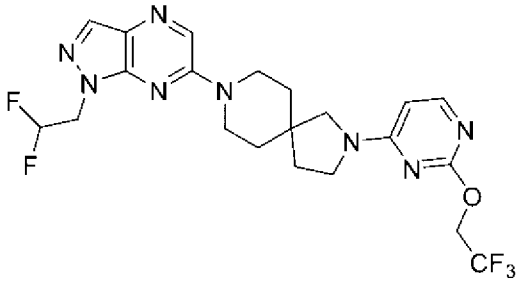
【1550】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.413 mmol，1.0當量)及4-氟-2-(三氟甲基)嘧啶(82.4 mg，0.496 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，74%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1551】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1552】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(80 mg，0.279 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(67.2 mg，0.307 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(96.6 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.28 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.39

(s, 1H), 2.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 4H). MS *m/z*: 469.1 $[M+H]^+$。

實例738：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1553】步驟1：2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在100℃下，在空氣氛圍下，攪拌2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.416 mmol，1.0當量)、2,4-二氯嘧啶(74.4 mg，0.499 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (407 mg，1.25 mmol，3.0當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE =1/1溶離，得到呈淺黃色油狀之2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90.0 mg，61.3%)。MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$。

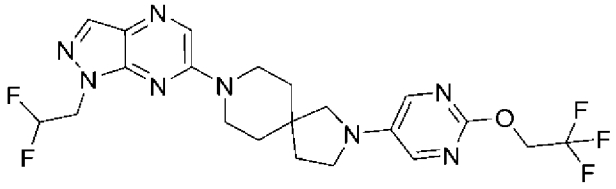
【1554】步驟2：2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90.0 mg，0.255 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70.0 mg)。MS *m/z*: 253 $[M+H]^+$。

【1555】步驟3：2-(2-氯嘧啶-4-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑

并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70.0 mg，0.275 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(60.1 mg，0.314 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-氯嘧啶-4-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(50.0 mg，41.5%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

【1556】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序E，使用2-(2-氯嘧啶-4-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(50.0 mg，0.115 mmol，1.0當量)及TFE (17.2 mg，0.172 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(24.1 mg，41.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (tt, 1H), 6.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.69 (td, *J* = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.94 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 1.65 (s, 4H).MS *m/z*: 499.3 $[M+H]^+$。

實例739：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1557】 步驟1：2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺

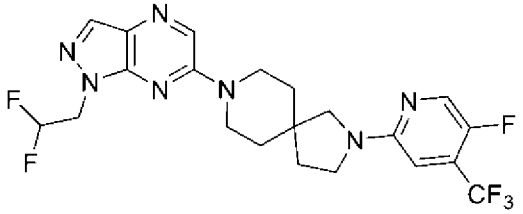
[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.416 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(117 mg，0.458 mmol，1.1當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (35 mg，41 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，46%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

【1558】 **步驟2：2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 316 $[M+H]^+$。

【1559】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg，0.199 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(47 mg，0.219 mol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(40 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 6.61 - 6.28 (m, 1H), 4.91 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z*: 499.25$[M+H]^+$。

實例740：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-4-

(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



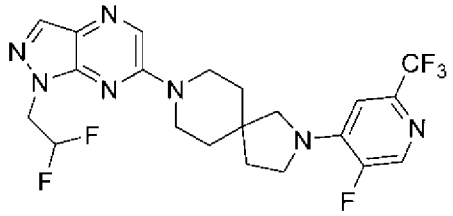
【1560】 步驟1：2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，0.539 mmol，1.0當量)及2-氯-5-氟-4-(三氟甲基)吡啶(129 mg，0.647 mmol，1.2當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (45.7 mg，0.054 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，45%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【1561】 **步驟2：2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。

【1562】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.179 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(47.6 mg，0.217 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(54.8 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.70 (d,

J = 4.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H). MS *m/z*: 486.3 $[M+H]^+$。

實例741：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



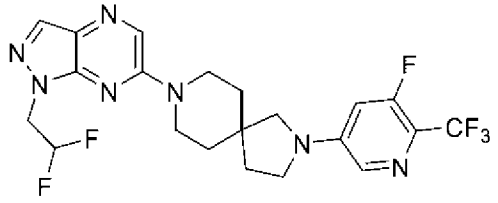
【1563】步驟1：2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)及4-溴-5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(121 mg，0.498 mmol，1.2當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (35.1 mg，0.239 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈淺黃色油狀之2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，71.6%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【1564】**步驟2：2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.297 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。

【1565】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽

(100 mg，0.329 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(72.0 mg，0.329 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(29.5 mg，18.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 6H), 3.49 (s, 2H), 1.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 486.25 $[M+H]^+$。

實例742：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

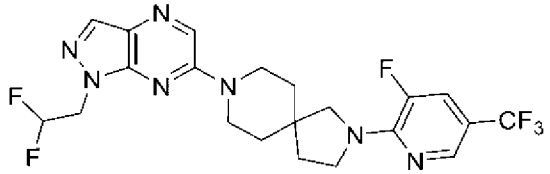


【1566】步驟1：2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(200 mg，819 μmol 1.0當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(196 mg，819 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，60%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【1567】**步驟2：2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序H，使用2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg)。MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。

【1568】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(90 mg，296 μmol，1.0 當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(65 mg，296 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(35 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 (dt, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 4H).MS *m/z*: 486.10 $[M+H]^+$。

實例743：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



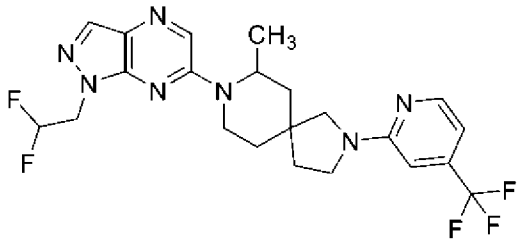
【1569】 步驟1：2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.622 mmol，1.0當量)及2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(137 mg，0.747 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，47.7%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【1570】 **步驟2：2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺**

[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.297 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90.0 mg)。MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。

【1571】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90.0 mg，0.296 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(64.8 mg，0.296 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(75.1 mg，52.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 6H), 3.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (q, *J* = 6.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 486.4 $[M+H]^+$。

實例745：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1572】 步驟1：7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用7-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.373 mmol，1.0

當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(61 mg，0.373 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，91%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

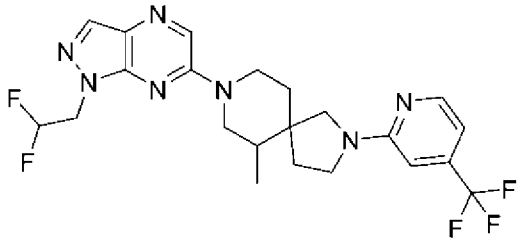
【1573】 步驟2：7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AH，使用7-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.29 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，43%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1574】 步驟3：7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1575】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40 mg，0.119 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(28 mg，0.131 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈棕色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(4 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H),

6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.39 (dt, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.25 $[M+H]^+$。

實例746：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1576】 步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.39 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2.1 g，9.39 mol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，45%)。MS *m/z*: 284 $[M+H]^+$。

【1577】 **步驟2：4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AA，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，4.24 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，57%)。MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$。

【1578】 **步驟3：6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三**

級丁酯：按照通用程序AB，使用4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基-4-(硝基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，2.42 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(460 mg，71%)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

【1579】 步驟4：6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用6-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(460 mg，1.72 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(284 mg，1.72 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，28%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

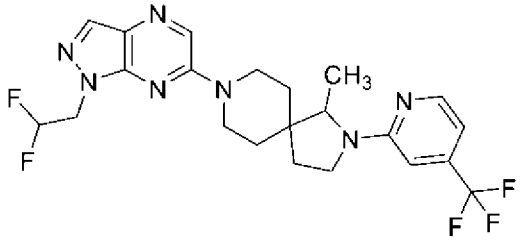
【1580】 步驟5：6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AH，使用6-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.484 mmol)作為起始材料，BH_3-DMS (10 M，0.1 mL，1.5當量)作為還原劑，得到呈白色固體狀之6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，46%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1581】 步驟6：6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 299 $[M+H]^+$。

【1582】 步驟7：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-

6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(65 mg，0.217 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(48 mg，0.217 mol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(52.8 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.45 (m, 3H), 3.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 3H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例747：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1583】步驟1：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：在60℃下，攪拌4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，11.1 mmol，1.0當量)、TBAF (55.7 mL，55.6 mmol，5.0當量)及硝基乙烷(2.09 g，27.8 mmol，2.5當量)於THF (100 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (200 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之

後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度，40 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.89 g，50%)。MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$。

【1584】 步驟2：1-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AB，使用4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.89 g，5.57 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，68%)。MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

【1585】 步驟3：1-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序AH，使用1-甲基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，1.49 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，37%)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

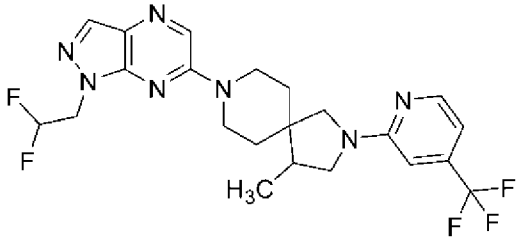
【1586】 步驟4：1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.27 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(68 mg，0.41 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，37%)。MS *m/z*: 400 [M+H]+。

【1587】 步驟5：1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-

基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg)作為起始材料，得到粗產物1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(30 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1588】 步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(30 mg，0.09 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(21 mg，0.1 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(10 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 - 6.27 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例748：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1589】 步驟1：3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用3-側氧基-2,8-二氮

雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.18 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(214 mg，1.30 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(220 mg，46%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1590】 **步驟2：4-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AC，使用3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.501 mmol，1.0當量)及碘甲烷(106 mg，0.752 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之4-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，58%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

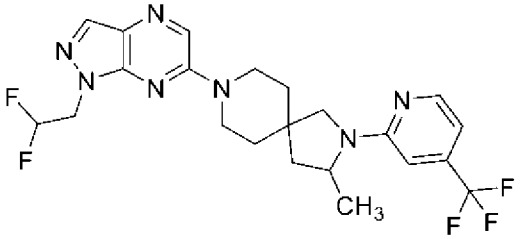
【1591】 **步驟3：4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AH，使用4-甲基-3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.501 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg，46%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1592】 **步驟4：4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1593】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-**

4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40 mg，0.134 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(32 mg，0.147 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(32.5 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (dt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例749：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1594】 步驟1：4-(2-側氧基亞丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序Z，使用4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，5.03 mmol，1.0當量)及(2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(1.1 g，4.77 mmol，0.95當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之4-(2-側氧基亞丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，83%)。MS *m/z*: 240 $[M+H]^+$。

【1595】 步驟2：4-(硝基甲基)-4-(2-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級

丁酯：按照通用程序AA，使用3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1000 mg，4.18 mmol)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之4-(硝基甲基)-4-(2-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，16%)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1596】 步驟3：3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-(硝基甲基)-4-(2-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.667 mmol，1.0當量)及Zn (427 mg，6.67 mmol，10當量)於i-PrOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (1 mol/L，2 mL)。在60℃下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈無色油狀之3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸三級丁酯(130 mg，77%)。MS *m/z*: 253 $[M+H]^+$。

【1597】 步驟4：3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Q，使用3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸三級丁酯(130 mg，0.516 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，76%)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

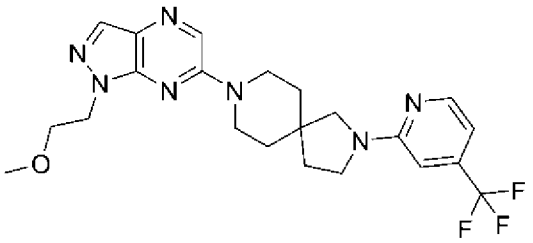
【1598】 步驟5：3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，0.433 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(78.6 mg，0.476 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸

三級丁酯(100 mg，58%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1599】 **步驟6：3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1600】 **步驟7：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg，0.268 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(64.2 mg，0.294 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(44.6 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 3H), 3.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例750：8-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



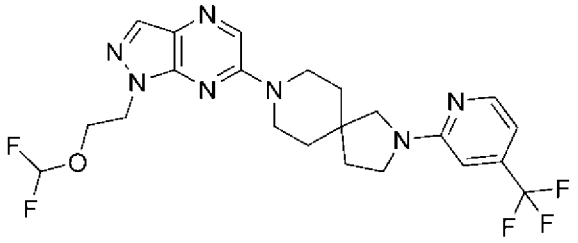
【1601】 步驟1：2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，2.07 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(563 mg，2.49 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，45.0%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【1602】 **步驟2：2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，0.933 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(320 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【1603】 **步驟3：8-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg，0.350 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(74.5 mg，0.350 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色半固體狀之8-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(80.7 mg，49.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (dt, *J* =

13.7, 5.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.50 (m, 4H). MS *m/z*: 462.25 $[M+H]^+$。

實例751：8-(1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



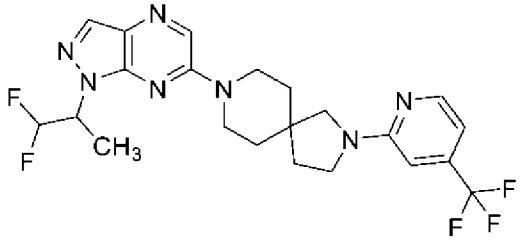
【1604】 步驟1：2-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)乙-1-醇：

【1605】 按照通用程序C，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，1.94 mmol，1.0當量)及乙烷-1,2-二醇(146 mg，2.32 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)乙-1-醇(250 mg，64.9%)。MS *m/z*: 199 $[M+H]^+$。

【1606】 **步驟2：6-氯-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：**在50℃下，在空氣氛圍下，攪拌2-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)乙-1-醇(250 mg，1.26 mmol，1.0當量)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(336 mg，1.89 mmol，1.5當量)及CuI (48.0 mg，0.252 mmol，0.2當量)於ACN (3 mL)中之混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。減壓濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE=1/1溶離，得到呈淺黃色固體狀之6-氯-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(30.0 mg，9.59%)。MS *m/z*: 249 $[M+H]^+$。

【1607】 **步驟3：8-(1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用6-氯-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(30.0 mg，0.120 mmol，1.0當量)及2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(34.5 mg，0.464 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(4.30 mg，7.20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (t, *J* = 74.8 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 498.1 $[M+H]^+$。

實例752：8-(1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

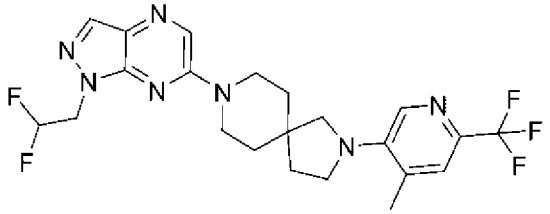


【1608】 步驟1：6-氯-1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶：按照通用程序C，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶(100 mg，0.645 mmol，1.0當量)及1,1-二氟丙-2-醇(75.1 mg，0.774 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之6-氯-1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶(90.0 mg，59%)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$。

【1609】 **步驟2：8-(1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-**

基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用6-氯-1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(90.0 mg，0.386 mmol，1.0當量)及2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(133 mg，0.464 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(1,1-二氟丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(66.5 mg，35.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.33 (td, *J* = 55.5, 4.9 Hz, 1H), 5.07 (tt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.74 (td, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (q, *J* = 6.8, 6.0 Hz, 4H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例753：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

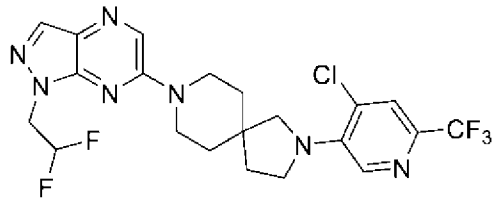


【1610】步驟1：2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.5 mmol，1當量)及5-氯-4-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(117 mg，0.6 mmol，1.2當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (43 mg，0.05 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，76%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1611】 **步驟2：2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，0.35 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1612】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用1-(2,3-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.334 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(87 mg，0.401 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(85 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 482.4 $[M+H]^+$。

實例754：2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



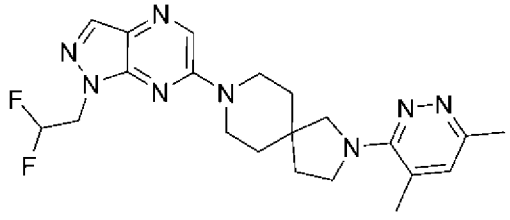
【1613】 步驟1：2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序V，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-

3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.778 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (104 mg，0.778 mmol，1.0當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(35.0 mg，10.7%)。MS *m/z*: 364 $[M-tBu+H]^+$。

【1614】 步驟2：2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(35.0 mg，0.083 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(30.0 mg) (40.0 mg)。MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$

【1615】 步驟3：2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(35.0 mg，0.109 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(28.7 mg，0.131 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(9.2 mg，21.2%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.46 - 6.06 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 2H), 4.18 - 3.67 (m, 6H), 3.58 (s, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.91 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 502.05 $[M+H]^+$。

實例755：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4,6-二甲基嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

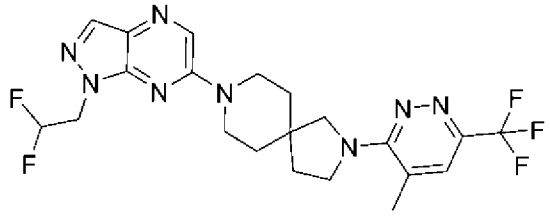


【1616】 步驟1：2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.83 mmol，1當量)及3-氯-4,6-二甲基嗒咿(130 mg，0.91 mmol，1.1當量)作為起始材料，RuPhos Pd G3 (70 mg，0.08 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，52%)。MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$。

【1617】 **步驟2：2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.43 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。

【1618】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿-6-基)-2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.243 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿(63 mg，0.291 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿-6-基)-2-(4,6-二甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(30 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 429.15 $[M+H]^+$。

實例756：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1619】 步驟1：4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺：按照通用程序L，使用4-溴-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(100 mg，0.413 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(123 mg，2.06 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(70 mg，95%)。MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$。

【1620】 **步驟2：3-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡**：在0℃下，向4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(80 mg，0.452 mmol，1.0當量)及亞硝酸異戊酯(105 mg，0.904 mmol，2.0當量)於THF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加$CuCl_2$ (121 mg，0.904 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。真空濃縮所得混合物。殘餘物用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用己烷:EtOAc之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之3-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡(60 mg，67%)。MS *m/z*: 197 $[M+H]^+$。

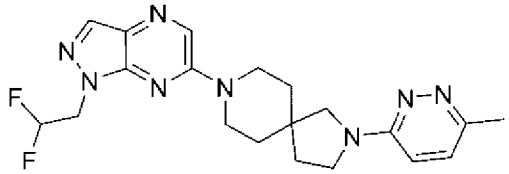
【1621】 **步驟3：2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用3-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡(30 mg，0.153 mmol，1.0當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(44 mg，0.184 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(20 mg，32%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1622】 **步驟4：2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-3-基]-2,8-二氮雜螺**

[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1623】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-[4-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿-3-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(55 mg，0.163 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡咿(35 mg，0.163 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(25 mg，31%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.69 (td, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 483.25 $[M+H]^+$。

實例757：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咿-6-基)-2-(6-甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



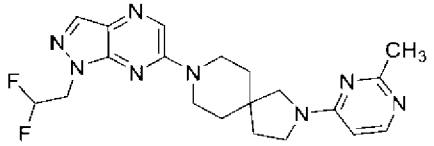
【1624】 步驟1：2-(6-甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，829 μmol，1.0當量)及3-氯-6-甲基嗒咿(108 mg，829 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-甲基嗒咿-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，75%)。MS *m/z*: 333

$[M+H]^+$。

【1625】 **步驟2：2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序H，使用2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(160 mg)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$。

【1626】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡哄-6-基)-2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(70 mg，300 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡哄(66 mg，300 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡哄-6-基)-2-(6-甲基嗒哄-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(20 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.31 (m, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 (dt, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 2H), 3.76 (dt, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (dt, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 415.15 $[M+H]^+$。

實例758：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡哄-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



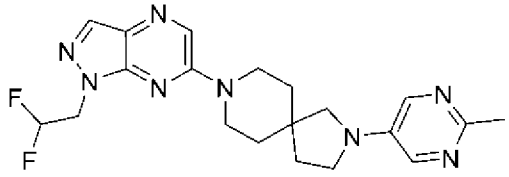
【1627】 步驟1：2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁

酯(100 mg，414 μmol. 1.0當量)及4-氯-2-甲基嘧啶(103.88 mg，458 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，86%)。MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。

【1628】 步驟2：2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸：按照通用程序B，使用2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$。

【1629】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，274 μmol，1.0當量)及2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg，301 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(38.6 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.23 (m, 2H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.65 (q, *J* = 5.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 415.10 $[M+H]^+$。

實例759：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷



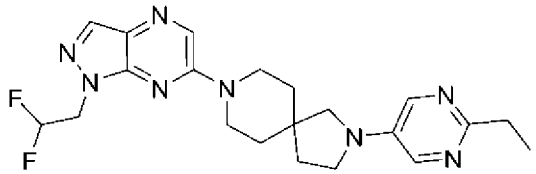
【1630】 步驟1：2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，500 μmol，1.0當量)及5-溴-2-甲基嘧啶(86 mg，500 μmol，1.0當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (42.3 mg , 50 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色油狀之2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，48%)。MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。

【1631】 **步驟2：2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$。

【1632】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，259 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(67.7 mg，310 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(28.8 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 6.44 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H).MS *m/z*: 415.1 $[M+H]^+$。

實例760：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-乙基嘧

啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



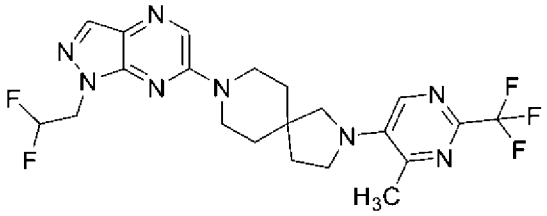
【1633】 步驟1：2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.416 mmol，1當量)及5-溴-2-乙基嘧啶(78 mg，0.416 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，45%)。MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$。

【1634】 **步驟2：2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。

【1635】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50 mg，0.203 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(45 mg，0.203 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-乙基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(48.6 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 2H), 3.89 (dt, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 -

1.60 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 429.2 $[M+H]^+$。

實例761：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



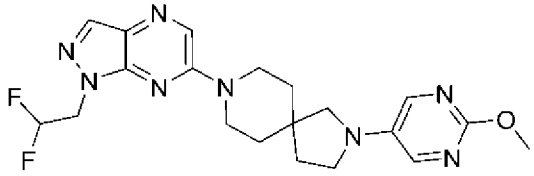
【1636】 步驟1：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序L，使用2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.215 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(64.4 mg，1.07 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60.0 mg，69.7%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1637】 步驟2：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60.0 mg，0.150 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$

【1638】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg，0.166 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶(43.7 mg，0.299 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(4-甲基-2-

(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(20.0 mg，24.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.44 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.74 (m, 4H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 4H). MS m/z: 483.25 $[M+H]^+$。

實例762：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



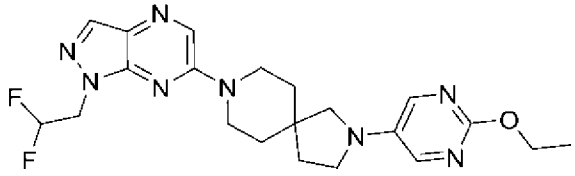
【1639】 步驟1：2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，500 μmol，1.0當量)及5-碘-2-甲氧基嘧啶(118 mg，500 μmol，1.0當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (42.3 mg，50 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色油狀之2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，46%)。MS m/z: 349 $[M+H]^+$。

【1640】 **步驟2：2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg)。MS m/z: 249 $[M+H]^+$。

【1641】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，242 μmol，

1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(63.3 mg，290 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(7.2 mg，6.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 6.41 (tt, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 4H). MS *m/z*: 431.1 $[M+H]^+$。

實例763：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

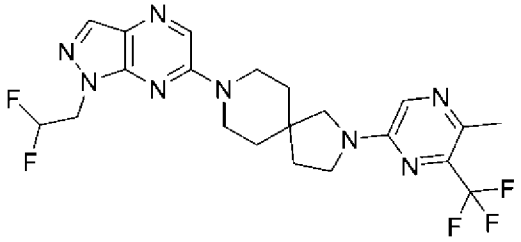


【1642】 步驟1：2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，500 μmol，1.0當量)及5-溴-2-乙氧基嘧啶(101 mg，500 μmol，1.0當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (42.3 mg , 50 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色油狀之2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，44%)。MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$。

【1643】 **步驟2：2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$。

【1644】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg，266 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(69.6 mg，319 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(27.2 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 445.2 $[M+H]^+$。

實例764：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



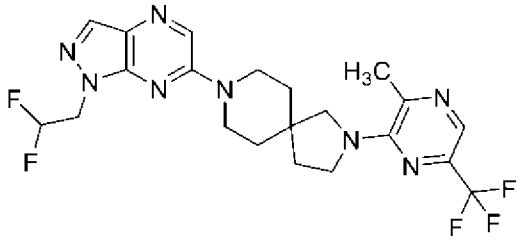
【1645】 步驟1：2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序V，使用2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.517 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (88.1 mg，0.620 mmol，1.2當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(170 mg，78.1%)。MS *m/z*: 421 $[M+H]^+$。

【1646】 **步驟2：2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序L，使用2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(170 mg，0.404 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(242 mg，4.04 mmol，10.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，61.8%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1647】 **步驟3：2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.249 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90.0 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$

【1648】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90.0 mg，0.299 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(65.5 mg，0.299 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(13.4 mg，16.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.5, 5.2 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.46 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 483.2 $[M+H]^+$。

實例765：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1649】 步驟1：2-(3,5-二氯-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序V，使用2-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.776 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (100 mg，414 μmol，1.0當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(3,5-二氯-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，84.9%)。MS *m/z*: 400 $[M\text{-}tBu+H]^+$。

【1650】 **步驟2：2-(5-氯-3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序L，使用2-(3,5-二氯-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.659 mmol，1.00當量)及甲基硼酸(39.4 mg，0.659 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-氯-3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，52.4%)。MS *m/z*: 379 $[M\text{-}tBu+H]^+$。

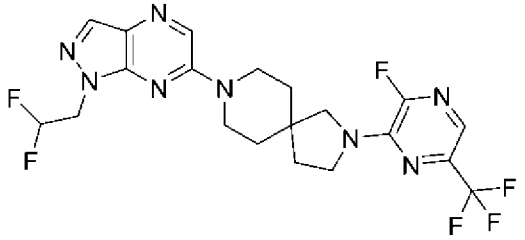
【1651】 **步驟3：2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序U，使用2-(5-氯-3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.345 mmol，1.0當量)作為起始材料，$Pd(OH)_2/C$ (15 mg，20% Pd/碳，用大約50% H_2O潤濕)作為催化劑，得到呈淺黃色油狀之2-(3-甲基-6-(三

氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，60.4%)。MS *m/z*: 345 $[M-t\text{Bu}+H]^+$。

【1652】 **步驟4：2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.125 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1653】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg，0.148 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉(38.9 mg，0.178 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(16.6 mg，23.2%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 6.28 (tt, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.02 (t, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 4H). MS *m/z*: 483.1 $[M+H]^+$。

實例766：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1654】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.2 g，5 mmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啡(0.91 g，5 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.1 g，52%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

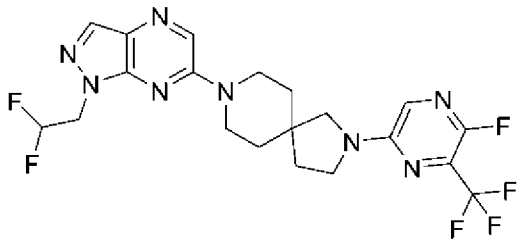
【1655】 **步驟2：2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在80℃下，攪拌2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，1.29 mmol，1.0當量)及選擇性氟試劑(Selectfluor) (688 mg，1.94 mmol，1.5當量)於ACN (10 mL)中之溶液2 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到粗產物。粗產物(200 mg)藉由製備型HPLC純化，得到呈無色油狀之2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，15%)。MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。

【1656】 **步驟3：2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 305 $[M+H]^+$。

【1657】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(45 mg，0.15 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35 mg，0.15 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-

(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(5 mg，6%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.28 (tt, *J* = 55.5, 4.1 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 6H), 3.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 4H). MS *m/z*: 487.10 $[M+H]^+$。

實例767：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

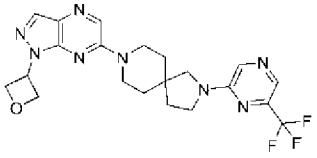


【1658】步驟1：2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 305 $[M+H]^+$。

【1659】**步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(110 mg，362 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(78.9 mg，362 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(88.9 mg，50%)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 1H), 6.71 - 6.15 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 2H), 3.96 - 3.70 (m, 4H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 4H). MS m/z: 487.15 $[M+H]^+$。

實例768：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



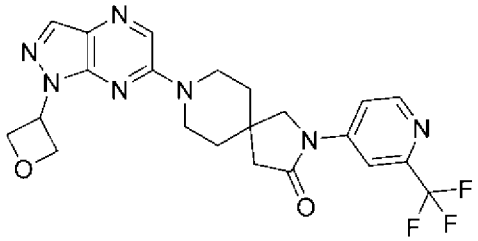
【1660】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，410 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啡(91 mg，490 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，24%)。MS m/z: 387 $[M+H]^+$。

【1661】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，230 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90 mg)。MS m/z: 282 $[M+H]^+$。

【1662】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)吡唑并[3,4-b]吡啡(60 mg，285 μmol，1.0當量)及2-[6-(三氟甲基)吡啡-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸(89 mg，314

μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(37.7 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H). MS *m/z*: 461.10 $[M+H]^+$。

實例769：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



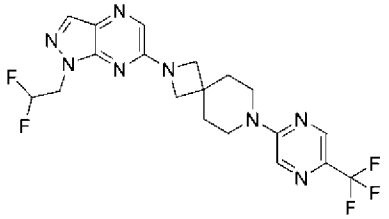
【1663】步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(100 mg，0.549 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(154 mg，0.604 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，31.9%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1664】**步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.175 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg)。MS *m/z*:

300 $[M+H]^+$

【1665】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.167 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(35.2 mg，0.133 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(13.4 mg，16.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.96 - 5.85 (m, 1H), 5.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.74 (s, 4H). MS m/z: 474.2 $[M+H]^+$。

實例770：1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

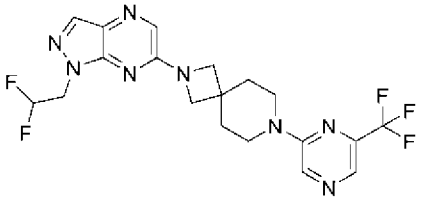


【1666】 步驟1：7-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，440 μmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啉(97 mg，520 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(60 mg，37%)。MS m/z: 373 $[M+H]^+$。

【1667】 **步驟2：7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【1668】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序I，使用7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(60 mg，195 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(71 mg，215 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(7.4 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.46 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.58 - 6.30 (m, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 455.1 $[M+H]^+$。

實例771：1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



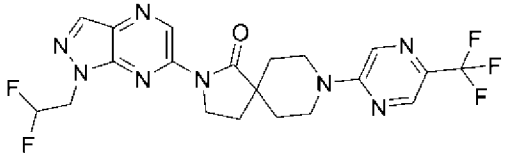
【1669】 步驟1：7-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，450 μmol，1.0當量)及2-溴-6-(三氟甲基)吡啡(102 mg，540 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(6-(三氟甲基)

吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，43%)。MS *m/z*: 373 [M+H]+。

【1670】 **步驟2：7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，188 μmol，1.0當量l)作為起始材料，得到粗產物7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【1671】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸(70 mg，171 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(83 mg，342 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(70 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.58 - 6.31 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.88 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 455.2 $[M+H]^+$。

實例772：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



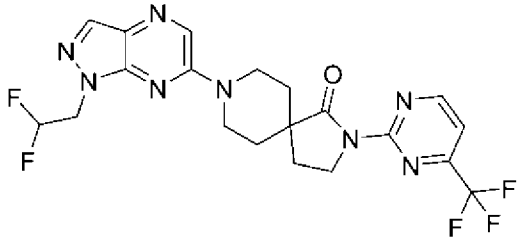
【1672】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(94.5 mg，0.432 mmol，1.1當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (33.2 mg，0.039 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(118 mg，68%)。MS *m/z*: 437 $[M+H]^+$。

【1673】 步驟2：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(118 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$。

【1674】 步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(70 mg，0.208 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(45.7 mg，0.249 mmol，1.20當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(47.9 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 6.72 - 6.37 (m, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 483.05 $[M+H]^+$。

實例773：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



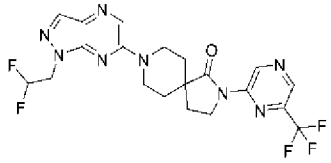
【1675】 **步驟1：1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.275 mmol，1.0當量)及2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶(50 mg，0.275 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，63%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1676】 步驟2：2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1677】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.167 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(37 mg，0.203 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(23.4 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H).. MS *m/z*: 483.1 $[M+H]^+$。

實例774：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



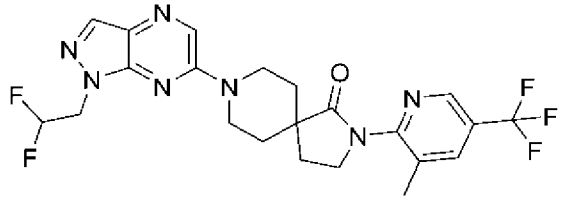
【1678】步驟1：1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，390 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啡(86 mg，470 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，52%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1679】**步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1680】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，274 μmol，

1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(90 mg，301 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(36.7 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.38 (tt, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (ddd, *J* = 14.0, 11.0, 3.0 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 15.0, 10.8, 3.8 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H). MS *m/z*: 483.05 $[M+H]^+$。

實例775：8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1681】步驟1：2-[3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.786 mmol，1.0當量)及3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(225 mg，0.865 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，26%)。MS *m/z*: 478 $[M+H]^+$。

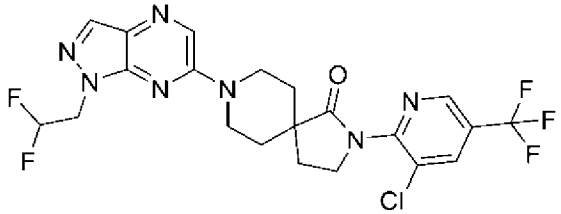
【1682】步驟2：2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序L，使用2-[3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.209 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(62.5 mg，1.045 mmol，5.0當量)

作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，92%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1683】 步驟3：2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1684】 步驟4：8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg，0.229 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-b]吡啡(50 mg，0.229 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-2-[3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(55 mg，48%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.71 (td, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 5H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H). MS *m/z*: 496.10 $[M+H]^+$。

實例776：2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮

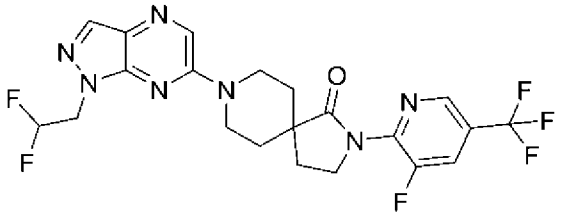


【1685】 步驟1：2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1當量)及2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(101 mg，0.472 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(75 mg，44%)。MS *m/z*: 434 $[M+H]^+$。

【1686】 **步驟2：2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(75 mg，0.173 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg) MS *m/z*: 334 $[M+H]^+$。

【1687】 **步驟3：2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.150 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40 mg，0.180 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(30 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.41 (dt, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H). MS *m/z*: 516.0 $[M+H]^+$。

實例777：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



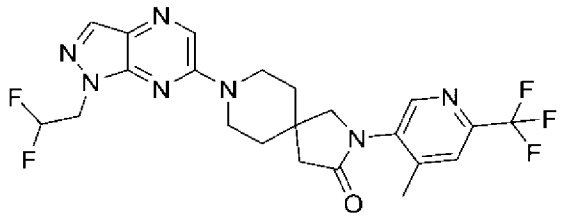
【1688】 步驟1：2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)及2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(72 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，42%)。MS *m/z*: 418 [M+H]+。

【1689】 **步驟2：2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$。

【1690】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(50 mg，0.157 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(35 mg，0.157 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(31.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (dd, J =

10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H). MS *m/z*: 500.10 $[M+H]^+$。

實例778：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



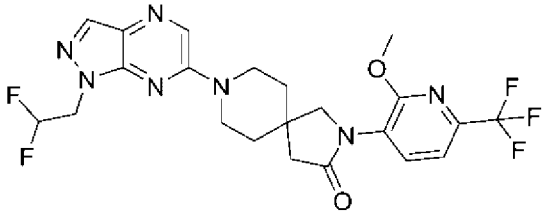
【1691】步驟1：2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，393 μmol，1.0當量)及5-溴-4-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(94 mg，393 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，25%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1692】**步驟2：2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

【1693】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

鹽酸鹽(40 mg，0.13 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(27.8 mg，0.11 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(10.2 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.62 - 3.52 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 496.2 $[M+H]^+$。

實例779：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1694】 步驟1：3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇：按照通用程序V，使用6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2500 mg，15.2 mmol，1.0當量)作為起始材料，NBS (2985 mg，16.8 mmol，1.1當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(550 mg，14.9%)。MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$。

【1695】 **步驟2：3-溴-2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶：**按照通用程序K，使用3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(550 mg，2.27 mmol，1.0當量)及MeI (355 mg，2.50 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-溴-2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶(210 mg，36.0%)。MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$

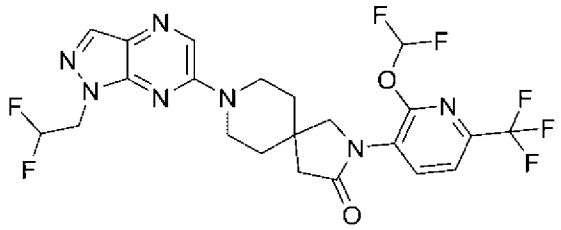
【1696】 **步驟3：2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用3-溴-2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶(210 mg，0.817 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-

二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(299 mg，0.899 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，14.2%)。MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

【1697】 **步驟4：2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.116 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40.0 mg)。MS *m/z*: 330 $[M+H]^+$。

【1698】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40.0 mg，0.121 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(29.2 mg，0.133 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(14.4 mg，21.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.73 (m, 6H), 2.65 (s, 2H), 1.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H). MS *m/z*: 553.05 $[M+H]^+$。

實例780：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1699】 步驟1：3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶：在90℃下加熱3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(600 mg，2.5 mmol，1.0當量)、2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(540 mg，3.75 mmol，1.5當量)及K_2CO_3 (1035 mg，7.5 mmol，3.0當量)於DMF (10 mL)中之混合物2 h。藉由LCMS監測反應。混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。將有機層合併，用鹽水洗，乾燥，蒸發，且用矽膠管柱純化，用己烷/EtOAc之梯度溶離。收集溶離份且濃縮，得到呈黃色油狀之3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶(380 mg，55%)。MS *m/z*: 292 $[M+H]^+$。

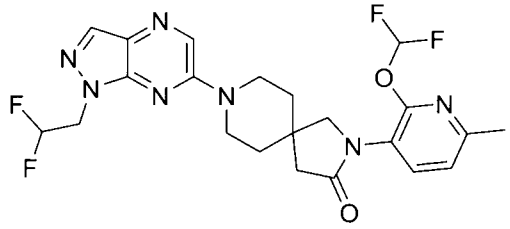
【1700】 **步驟2：2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶(380 mg，1.37 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(524 mg，2.06 mmol，1.5當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (120 mg，0.13 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，50%)。MS *m/z*: 466 $[M+H]^+$。

【1701】 **步驟3：2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶

-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(300 mg)。MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【1702】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮： 按照通用程序I，使用2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(120 mg，0.30 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(98 mg，0.50 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(62.3 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 - 7.51 (m, 2H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 548.2 $[M+H]^+$。

實例781：7-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基]-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【1703】 步驟1：3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶：在80℃攪拌3-溴-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(100 mg，0.532 mmol，1.0當量)、K_2CO_3 (147 mg，1.06 mmol，2.0當量)及2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(115 mg，0.798 mmol，1.5當量)於DMF (2 mL)中之溶液4 h。所得混合物用EtOAc (15 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/PE (1:1)

溶離，得到呈無色油狀之3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶(80 mg，63%)。MS *m/z*: 238 $[M+H]^+$。

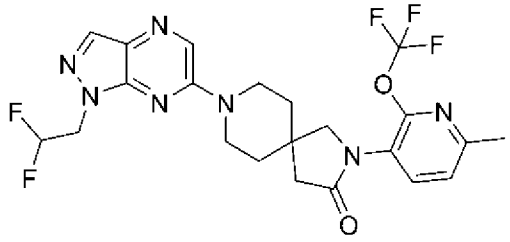
【1704】 步驟2：2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶(80 mg，0.336 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(94.0 mg，0.37 mmol，1.1當量)作為起始材料，Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.3 mg，0.034 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，65%)。MS *m/z*: 412 $[M+H]^+$。

【1705】 步驟3：2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。

【1706】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(50 mg，0.16 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(38.4 mg，0.175 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(24 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.47 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (t, J = 5.6 Hz, 4H). *m/z*: 494.2 $[M+H]^+$。

實例782：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



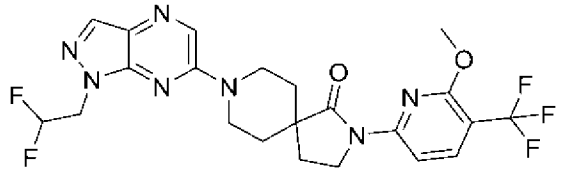
【1707】 步驟1：3-溴-6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶：在100℃下，在O_2氛圍下，攪拌3-溴-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(400 mg，2.13 mmol，1.0當量)及1-(三氟甲基)-1λ^3-苯并[*d*][1,2]碘噁唑-3(1*H*)-酮(1.01 g，3.19 mmol，1.5當量)於CH_3NO_2 (10 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/PE (1:1)溶離，得到呈無色油狀之3-溴-6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶(200 mg，37%)。MS *m/z*: 256 $[M+H]^+$。

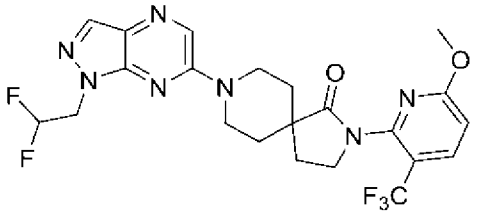
【1708】 **步驟2：2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用3-溴-6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶(200, 0.784 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(219 mg，0.862 mmol，1.1當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (36 mg，39 μmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，74 %)。MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

【1709】 **步驟3：2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 330 $[M+H]^+$

【1710】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.219 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.241 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(61 mg，54%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, *J* = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.85(m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 2.54 (d, *J* = 12.7 Hz, 5H), 1.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 512.2 $[M+H]^+$。

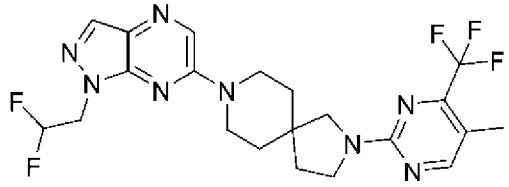
實例783：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；實例784：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮





【1711】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg，0.243 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(54 mg，0.243 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(40.8 mg，32%)及呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(45.9 mg，36%)。

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1712】 步驟1：5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)嘧啶：在70℃下，在空氣氛圍下，攪拌5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(500 mg，2.07 mmol，1.0當量)、CH_2I_2 (5534 mg，20.7 mmol，10.0當量)及tBuONO (426 mg，4.13 mmol，2.0當量)於ACN (10 mL)中之溶液2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 1/1溶離，得到呈淺黃色油狀之5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)嘧啶(400 mg，54.9%)。MS *m/z*: 352 $[M+H]^+$。

【1713】 **步驟2：2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺**

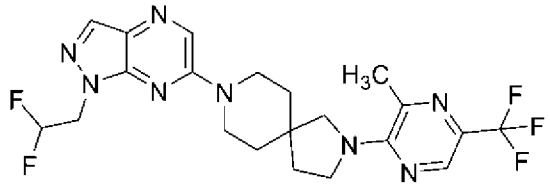
[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在80℃下，在氬氣氛圍下，攪拌5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)嘧啶(400 mg，1.13 mmol，1.0當量)、甲基硼酸(102 mg，1.70 mmol，1.5當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (82.9 mg，0.113 mmol，0.1當量)及Cs_2CO_3 (739 mg，2.27 mmol，2.0當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物2 h。在室溫下，向以上混合物中逐份添加2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(272 mg，1.13 mmol，1.0當量)、XPhos (54.0 mg，0.113 mmol，0.10當量)、XPhos Pd G3 (96.0 mg，0.113 mmol，0.1當量)。在100℃下再攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 1/1溶離，得到呈淺黃色油狀之2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，11.0%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1714】 步驟3：2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.125 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40.0 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1715】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40.0 mg，0.133 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(29.1 mg，0.133 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色

固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(3.00 mg，4.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.29 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 23.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, *J* = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.93 (dt, *J* = 13.7, 5.4 Hz, 2H), 3.70 (q, *J* = 9.6, 8.3 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.26 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 483.05 $[M+H]^+$。

實例786：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1716】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.25 mmol，1.0當量), 2-氯-5-(三氟甲基)吡啡(251 mg，1.37 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(450 mg，93.4%)。MS *m/z*: 331 $[M-tBu+H]^+$。

【1717】 步驟2：2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序V，使用2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.775 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (103 mg，0.775 mmol，1.0當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，30.6%)。MS *m/z*: 365 $[M-tBu+H]^+$。

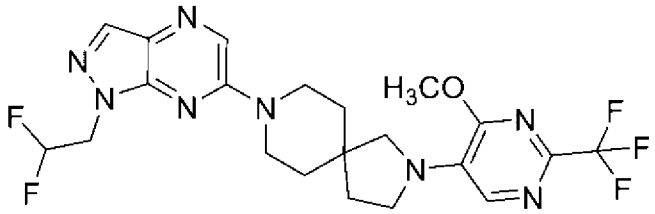
【1718】 **步驟3：2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序L，使用2-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.356 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(21.3 mg，0.356 mmol，1.0當量)作為起始材料，$Pd(PPh_3)_4$ (41.2 mg，0.036 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80.0 mg，56.0%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1719】 **步驟4：2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80.0 mg，0.200 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$

【1720】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(50.0 mg，0.148 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(32.5 mg，0.148 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(40.7 mg，56.0%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, 3.9 Hz, 2H), 3.82 (dt, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 483.30 $[M+H]^+$。

實例787：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲氧基-

2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1721】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，2.07 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(470 mg，2.07 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (175 mg，0.207 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，44.8%)。MS *m/z*: 331 $[M\text{-}tBu+H]^+$。

【1722】 **步驟2：2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序V，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，0.930 mmol，1.0當量)作為起始材料，NBS (331 mg，1.86 mmol，2.0當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，27.2%)。MS *m/z*: 409 $[M\text{-}tBu+H]^+$。

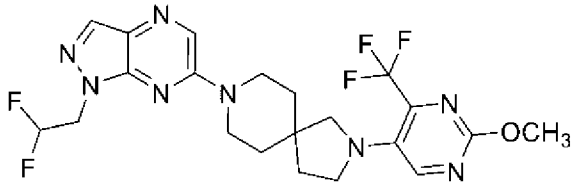
【1723】 **步驟3：2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**向2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.258 mmol，1.0當量)於MeOH (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加MeONa (41.8 mg，0.774 mmol，3.0當量)。在50℃下攪拌所得混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE (1/1)溶離，得到呈白色固體狀之2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級

丁酯(50.0 mg，46.5%)。MS *m/z*: 417 $[M-tBu+H]^+$。

【1724】 **步驟4：2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.120 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(35.0 mg)。MS *m/z*: 317 $[M+H]^+$。

【1725】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(35.0 mg，0.099 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(21.7 mg，0.099 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(10.0 mg，20.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.59 - 6.29 (m, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (t, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.89 (t, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

實例788：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1726】 步驟1：2-(2-(甲硫基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸

烷-8-甲酸三級丁酯(264 mg，1.09 mmol，1.0當量)及5-氯-2-(甲硫基)-4-(三氟甲基)嘧啶(250 mg，1.09 mmol，1.0當量)作為起始材料，Ruphos Pd G3 (92 mg，0.109 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體之2-(2-(甲硫基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg，38%)。MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

【1727】 **步驟2：2-(2-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在室溫下，在空氣氛圍下，向2-(2-(甲硫基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg，0.416 mmol，1.0當量)於MeOH (2 mL)中之攪拌混合物中逐份添加過硫酸氫鉀(Oxone) (349.92 mg，2.080 mmol，5.0當量)。在室溫下在空氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。藉由LCMS監測反應。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之2-(2-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，83%)。MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$。

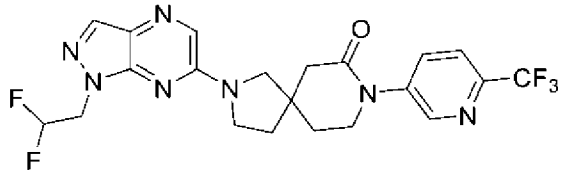
【1728】 **步驟3：2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在60℃下，在氬氣氛圍下，向2-(2-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，344 μmol，1.0當量)於MeOH (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加NaOMe (20 mg，344 μmol，1.0當量)。將混合物冷卻至室溫。藉由LCMS監測反應。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，5%至100%梯度，20min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈灰白色油狀之2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級

丁酯(120 mg，837%)。MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$。

【1729】 **步驟4：2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序H，使用2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg)。MS *m/z*: 317 $[M+H]^+$。

【1730】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序I，使用2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，315 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(76 mg，347 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(120 mg，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (q, *J* = 4.7 Hz, 4H).MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

實例789：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(6-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮



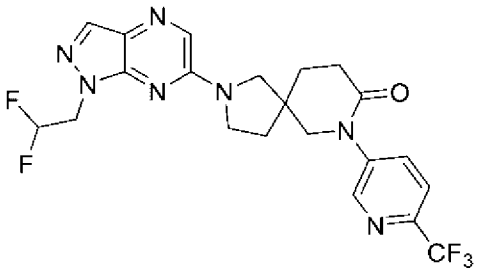
【1731】 步驟1：7-側氧基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用7-側氧基-2,8-二氮

雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.39 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(106 mg，0.47 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (36 mg，0.04 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之7-側氧基-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，44%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1732】 **步驟2：8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-側氧基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1733】 **步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮**：按照通用程序I，使用8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(15 mg，0.07 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮(9 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (tt, *J* = 55.4, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.74 (td, *J* = 7.2, 6.5, 4.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 4H).MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

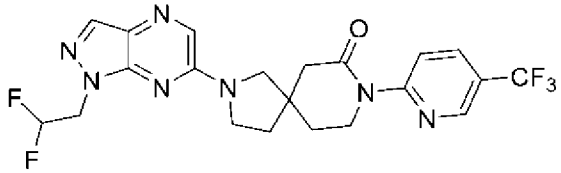
實例790：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮



【1734】 步驟1：7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用8-側氧基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$

【1735】 **步驟2：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮**：按照通用程序I，使用7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(15 mg，0.072 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮(6.3 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (tt, *J* = 55.4, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.67 (m, 5H), 2.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 5H). MS *m/z*: 482.2 $[M+H]^+$。

實例791：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮

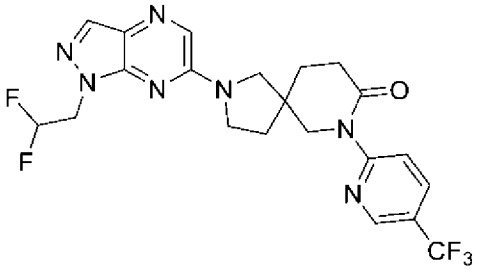


【1736】 步驟1：7-側氧基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用7-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(150 mg，0.59 mmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(133 mg，0.59 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (36 mg，0.06 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之7-側氧基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，44%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1737】 **步驟2：8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-側氧基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(40 mg)作為起始材料，得到粗產物8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1738】 **步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮**：按照通用程序I，使用8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(15 mg，0.07 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮(9 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 7.3, 3.2 Hz, 3H), 6.45 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

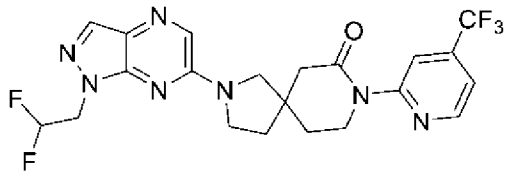
實例792：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮



【1739】 步驟1：7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-側氧基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(35 mg，0.161 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1740】 **步驟2：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮**：按照通用程序I，使用7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(40 mg，0.067 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35 mg，0.08 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮(26.8 mg，40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.24 - 8.01 (m, 4H), 6.66 - 6.19 (m, 1H), 4.67 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 3.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 4H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例793：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(4-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮



【1741】 步驟1：(Z)-7-(羥亞胺基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，在空氣氛圍下，向7-側氧基-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，2.08 mmol，1.0當量)及羥胺鹽酸鹽(174 mg，2.50 mmol，1.2當量)於EtOH:H_2O=10:1(5mL)中之攪拌混合物中逐份添加K_2CO_3 (577 mg，4.17 mmol，2.0當量)。在80℃下在惰性氛圍下攪拌所得混合物隔夜。所得混合物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水；30%至60%梯度，15 min；偵測器，UV 220 nm。)，得到呈無色油狀之(Z)-7-(羥亞胺基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，94%)。

【1742】 **步驟2：7-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：**在室溫下，在空氣氛圍下，向(Z)-7-(羥亞胺基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，0.78 mmol，1.0當量)逐份加入於1,4-二噁烷中之氧氯化磷(300 mg，1.95 mmol，2.5當量)。該混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)中和至pH 8。殘餘產物藉由用以下條件之逆相急驟純化(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA), 20%至60%梯度，10 min；偵測器，UV220 nm。)，得到呈淺棕色固體狀之7-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，35.0%)。

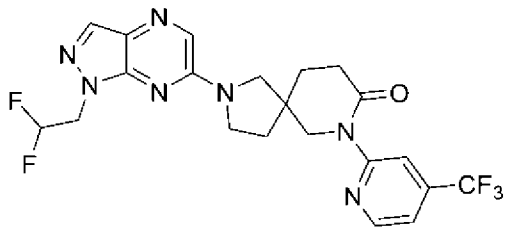
【1743】 **步驟3：7-側氧基-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用7-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.39 mmol，1.0當量)及2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(106 mg，0.47 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd

G4 (36 mg，0.04 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之7-側氧基-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，44%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1744】 步驟4：8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用7-側氧基-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1745】 步驟5：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮：按照通用程序I，使用8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(15 mg，0.07 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮(9 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.45 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 4H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

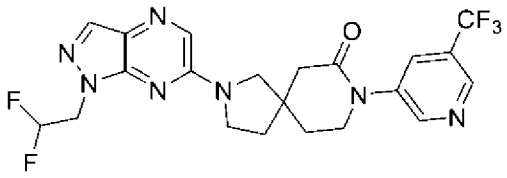
實例794：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮



【1746】 步驟1：7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用8-側氧基-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1747】 **步驟2：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮**：按照通用程序I，使用7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(20 mg，0.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(15 mg，0.07 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮(9 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.44 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 15.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.79 - 3.56 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.01 (s, 3H). 482.15 $[M+H]^+$。

實例795：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮



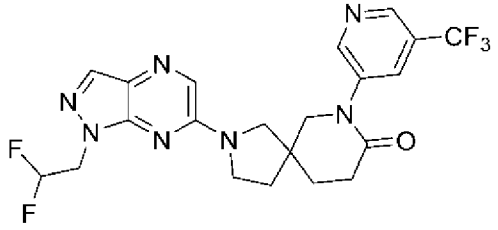
【1748】 步驟1：7-側氧基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用7-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，0.39 mmol，1.0當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(106 mg，0.47 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (36 mg，0.04 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈淺棕色固體狀之7-側氧基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，32%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1749】 **步驟2：8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用7-側氧基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1750】 **步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮**：按照通用程序I，使用8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮鹽酸鹽(50 mg，0.17 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.20 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-8-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-7-酮(24.4 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.16 (s, 4H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例796：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲

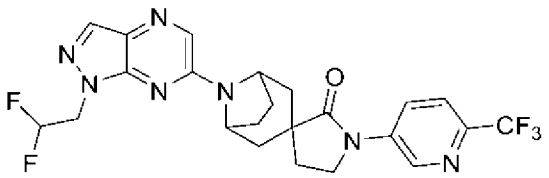
基) 吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮



【1751】 步驟1：7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用8-側氧基-7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸三級丁酯(40 mg)作為起始材料，得到粗產物7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1752】 **步驟2：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮**：按照通用程序I，使用7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮鹽酸鹽(50 mg，0.17 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.20 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-8-酮(20.9 mg，21%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.01 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.59 (m, 6H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 31.6, 12.3, 7.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 482.1 $[M+H]^+$。

實例797：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮



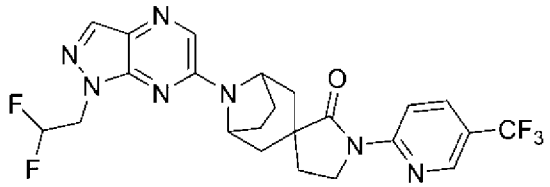
【1753】 步驟1：2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.07 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(194 mg，1.17 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(110 mg，24%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1754】 **步驟2：1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(90 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1755】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(90 mg，0.249 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(60 mg，0.274 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮(88 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J*

= 2.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.25 $[M+H]^+$。

實例798：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮



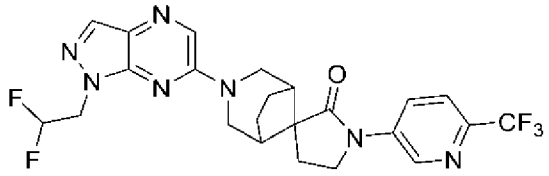
【1756】步驟1：2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.535 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(97 mg，0.589 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(100 mg，43%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1757】**步驟2：1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(90 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1758】**步驟3：2-(5-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑**

并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(90 mg，0.249 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(59 mg，0.274 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮(44 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.25 $[M+H]^+$。

實例799：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮



【1759】步驟1：8-(氰基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-(三級丁酯)8-甲酯：按照通用程序AC，使用3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-(三級丁酯)8-甲酯(800 mg，2.97 mmol，1.0當量)及2-溴乙腈(707 mg，5.97 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-(氰基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-(三級丁酯)8-甲酯(400 mg，43%)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

【1760】**步驟2：2'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AB，使用8-(氰基甲基)-3-氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-(三級丁酯)8-甲酯(400 mg，1.29 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(250 mg，68%)。MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$。

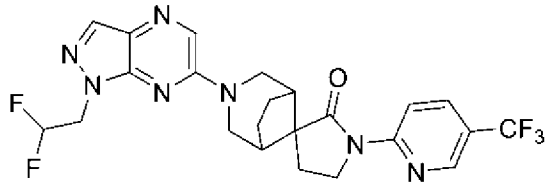
【1761】 **步驟3：2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：**按照通用程序E，使用2'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(50 mg，0.178 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(44 mg，0.268 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(30 mg，40%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1762】 **步驟4：1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(30 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(25 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1763】 **步驟5：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮：**按照通用程序I，使用1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(25 mg，69 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(15 mg，69 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯

啶]-2'-酮(9 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.23 (tt, *J* = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H).MS *m/z*: 508.25 $[M+H]^+$。

實例800：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮

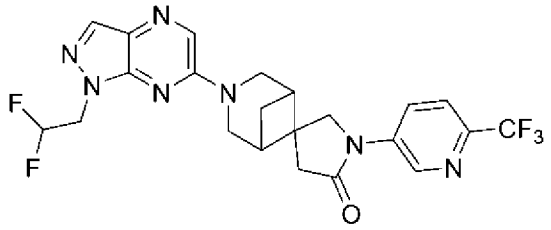


【1764】步驟1：2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用2'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.356 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(88 mg，0.536 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(80 mg，53%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1765】步驟2：1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1766】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(65 mg，180 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(39 mg，180 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-2'-酮(25 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (tt, *J* = 55.5, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H).MS *m/z*: 508.2 $[M+H]^+$。

實例801：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮



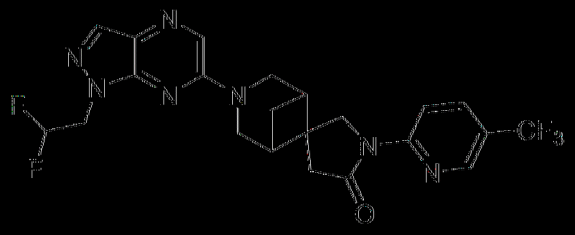
【1767】 步驟1：5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序Y，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(150 mg，499 μmol，1.5當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(169 mg，748 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(50 mg，

22%)。MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$。

【1768】 **步驟2：1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序U，使用5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(50 mg，112 μmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(40 mg)。MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。

【1769】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(40 mg，128 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(33.7 mg，154 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(26.4 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 - 9.05 (m, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (tt, *J* = 55.0, 4.1 Hz, 1H), 4.73 (td, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H). MS *m/z*: 535.1 $[M+H]^+$。

實例802：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮



。

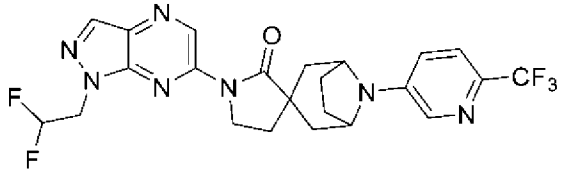
[1770] 步驟1：5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯：按照通用程序Y，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(150 mg，0.5 mmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(135 mg，0.6 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(70 mg，32%)。MS *m/z*: 456 [M+H]$^+$。

[1771] 步驟2：1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮：按照通用程序U，使用5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(70 mg，153 μmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(40 mg，83%)。MS *m/z*: 312 [M+H]$^+$。

[1772] 步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮：按照通用程序I，使用1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮(40 mg，129 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(28 mg，129 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯

啶]-5'-酮(16.2 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 3H), 6.41 (tt, J = 54.9, 4.0 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (br, 4H), 2.68 - 2.43 (m, 5H), 1.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H). MS m/z: 494.05 $[M+H]^+$。

實例803：1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮



【1773】步驟1：3-(氰基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁酯)3-甲酯：按照通用程序AC，使用8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁酯)3-甲酯(800 mg，2.97 mmol，1.0當量)及2-溴乙腈(707 mg，5.97 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-(氰基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁酯)3-甲酯(400 mg，43%)。MS m/z: 309 $[M+H]^+$。

【1774】**步驟2：2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序AB，使用3-(氰基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁酯)3-甲酯(400 mg，1.29 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(250 mg，68%)。MS m/z: 281 $[M+H]^+$。

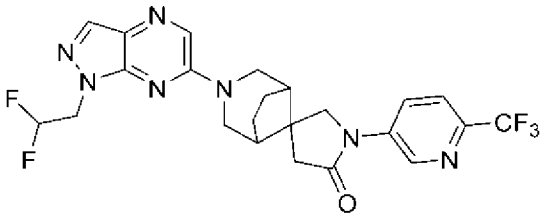
【1775】**步驟3：1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.07 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-

1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(233 mg，1.07 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(150 mg，30%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

【1776】 步驟4：1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-8-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$。

【1777】 步驟5：1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮：按照通用程序Y，使用1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮鹽酸鹽(40 mg，100 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(25 mg，110 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1'-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯啶]-2'-酮(16 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (tt, *J* = 54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.85 (td, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 6H), 1.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.15 $[M+H]^+$。

實例804：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮



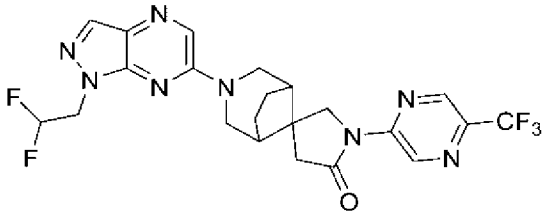
【1778】 步驟1：5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序X，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-3-甲酸苯甲酯(100 mg，357 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(121 mg，535 μmol，1.5當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (60 mg，71 μmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(80 mg，53%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1779】 **步驟2：1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1780】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.1.1]庚烷-6,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(74 mg，229 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(50 mg，229 μmol，1.0當量)作

為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮(39.7 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.32 - 2.22 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 508.1 $[M+H]^+$。

實例805：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮



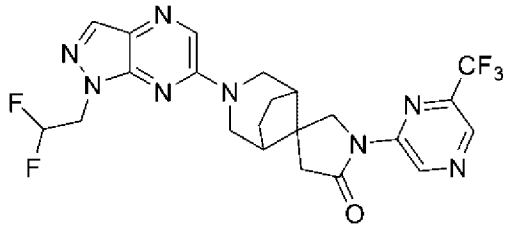
【1781】 步驟1：5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序X，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(100 mg，357 μmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啉(98 mg，535 μmol，1.5當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (60 mg，71 μmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈黃色油狀之5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(80 mg，53%)。MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。

【1782】 **步驟2：1'-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級

丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$。

【1783】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(90 mg，274 μmol，1.5當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40 mg，183 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮(44.2 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.7, 1H), 4.70 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H). MS *m/z*: 509.10 $[M+H]^+$。

實例806：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮



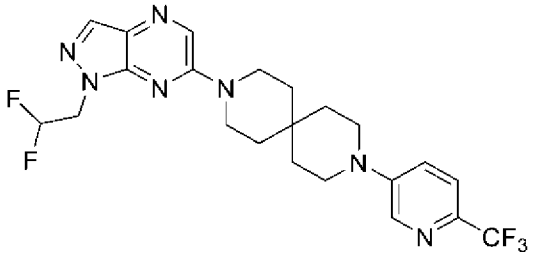
【1784】 步驟1：5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序X，使用5'-側氧基-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(100

mg，357 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啉(98 mg，535 μmol，1.5當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (60 mg，71 μmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈黃色油狀之5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(70 mg，46%)。MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。

【1785】 **步驟2：1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-3-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$。

【1786】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(90 mg，274 μmol，1.5當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(40 mg，183 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-8,3'-吡咯啶]-5'-酮(41.6 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.46 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H). MS *m/z*: 509.15 $[M+H]^+$。

實例807：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



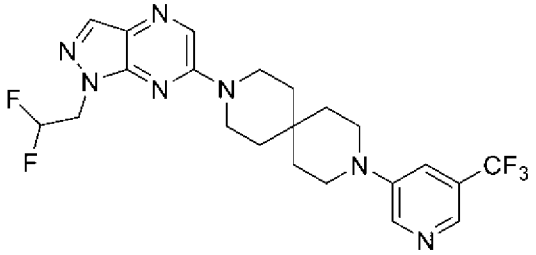
【1787】 步驟1：9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.39 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(106 mg，0.47 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (36 mg，0.04 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，64%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1788】 **步驟2：3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1789】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷**：按照通用程序I，使用3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(70 mg，0.234 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*- 吡唑并[3,4-*b*]吡啡(56 mg，0.257 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-

3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(9 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.25 (m, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 1.63 (dt, J = 12.2, 5.4 Hz, 8H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$

實例808：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



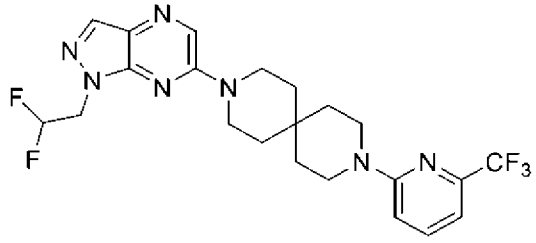
【1790】 步驟1：9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(106 mg，0.472 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos (44.9 mg，0.094 mmol，0.2當量)、XPhos Pd G3 (39.9 mg，0.047 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈黑色固體狀之9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(160 mg，84%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1791】 **步驟2：3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(160 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(130 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1792】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-**

9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：按照通用程序I，使用3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(130 mg，0.434 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(94.9 mg，0.434 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(77.2 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.00 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 8H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例809：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



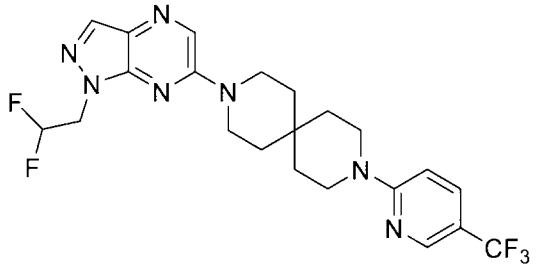
【1793】步驟1：9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)及2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(65 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，64%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1794】步驟2：3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜

螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(75 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1795】 步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：按照通用程序I，使用3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(75 mg，0.25 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(55 mg，0.25 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(31.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 8H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例810：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



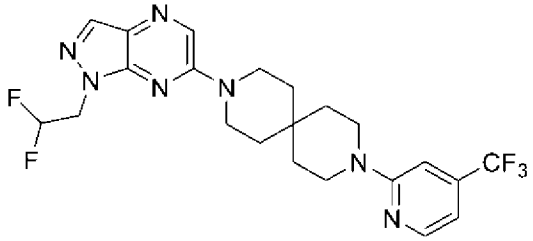
【1796】 步驟1：9-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(461 mg，1807 μmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(300 mg，1807 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(5-(三

氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(240 mg，33%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1797】 步驟2：3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：按照通用程序H，使用9-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(240 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(200 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1798】 步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：按照通用程序I，使用3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(110 mg，366 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(81 mg，366 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(60 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.68 (dd, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 8H). MS *m/z*: 482.25 $[M+H]^+$。

實例811：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



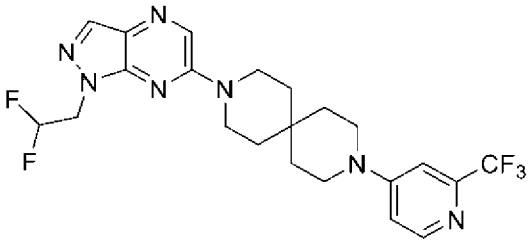
【1799】 步驟1：9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(150 mg，0.590 mmol，1當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(116 mg，0.708 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(140 mg，60%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1800】 **步驟2：3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(140 mg，0.350 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1801】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷**：按照通用程序I，使用1-(2,3-二氟苯甲基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.334 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(87 mg，0.401 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-9-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(30 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 1.72 - 1.48 (m, 8H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例812：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(2-(三氟甲

基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



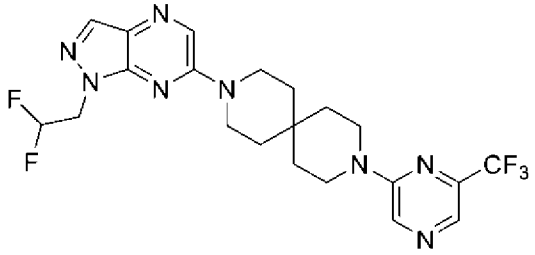
【1802】 步驟1：9-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.393 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(82 mg，0.393 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(90 mg，58%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1803】 **步驟2：3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用9-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1804】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：**按照通用程序I，使用3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(60 mg，0.2 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(45 mg，0.2 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(49.2 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz,

1H), 7.04 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 8H). MS *m/z*: 482.15 $[M+H]^+$。

實例813：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



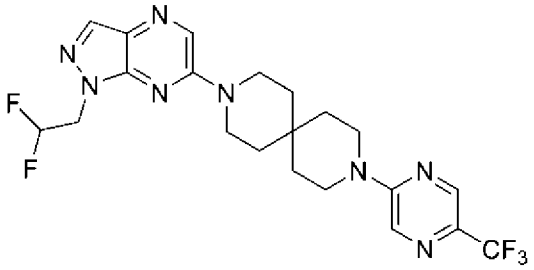
【1805】 步驟1：9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，392 μmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啡(71 mg，392 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(95 mg，60%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1806】 **步驟2：3-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：**按照通用程序H，使用9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(95 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(70 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1807】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：**按照通用程序I，使用3-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(70 mg，232 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(51 mg，300 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟

乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(65 mg，58%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 6.44 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.70 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 4H), 1.62 (dt, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 8H). MS *m/z*: 483.15 $[M+H]^+$。

實例814：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



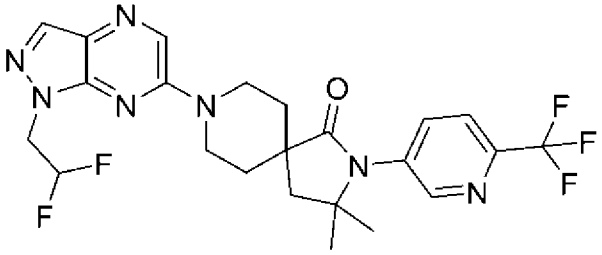
【1808】 步驟1：9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，0.392 mmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啡(86.2 mg，0.471 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg，57%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1809】 步驟2：3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(65 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1810】 步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-

9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷：按照通用程序I，使用3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷鹽酸鹽(65 mg，0.216 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52.1 mg，0.238 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-9-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(61.3 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.42 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 8H), 1.66 - 1.57 (m, 8H). MS *m/z*: 483.15 $[M+H]^+$。

實例815：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-3,3-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



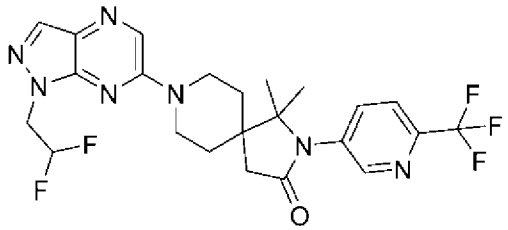
【1811】步驟1：8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序Y，使用8-苯甲基-3,3-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(130 mg，0.48 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(161 mg，0.72 mmol，1.5當量)作為起始材料，1612891-29-8(20 mg，0.024 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(120 mg，60%)。MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

【1812】**步驟2：3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序U，使用8-苯甲基-3,3-二甲基-2-(6-(三氟

甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(120 mg，0.29 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，84%)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1813】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3,3-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用3,3-二甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，0.24 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(58 mg，0.27 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3,3-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(66 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.45 (s, 6H). MS *m/z*: 510.1 $[M+H]^+$。

實例816：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



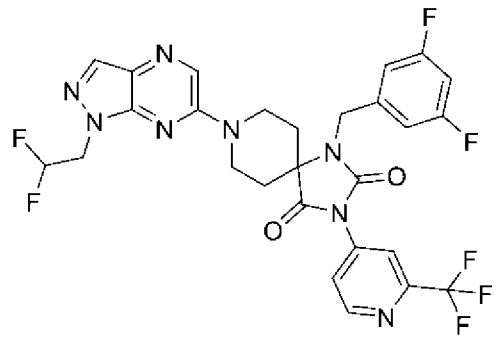
【1814】 步驟1：8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序Y，使用8-苯甲基-1,1-二甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(130 mg，0.48 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟

甲基)吡啶(161 mg，0.72 mmol，1.5當量)作為起始材料，1612891-29-8(20 mg，0.024 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，60%)。MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

【1815】 步驟2：1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序U，使用8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，0.29 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，84%)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1816】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.24 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(58 mg，0.27 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(83 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.62 - 6.28 (m, 1H), 4.77 - 4.44 (m, 4H), 3.20 - 2.83 (m, 4H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.26 (s, 4H). MS *m/z*: 510.2 $[M+H]^+$。

實例817：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1817】 步驟1：2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在80℃下，在空氣氛圍下，攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(600 mg，1.587 mmol，1當量)、2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(308 mg，1.904 mmol，1.2當量)、TCFH (667 mg，2.37 mmol，1.5當量)及NMI (390 mg，4.75 mmol，3當量)於MeCN中之混合物4 h。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，18%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

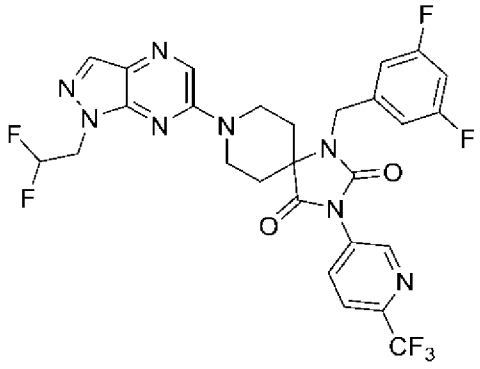
【1818】 **步驟2：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.290 mmol，1當量)及1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(71 mg，0.347 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，51%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1819】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(3,5-

二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.148 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1820】 **步驟4：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(60 mg，0.136 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35 mg，0.163 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50 mg，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.42 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 6H), 3.60 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H). MS *m/z*: 623.20 $[M+H]^+$。

實例818：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1821】 步驟1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-

3-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序G，使用4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(300 mg，0.794 mmol，1.0當量)及6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(129 mg，0.952 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，41%)。MS *m/z*: 523 $[M+H]^+$。

【1822】 **步驟2：2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在室溫下，在氮氣氛圍下，攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，0.325 mmol，1當量)於DMF (2 mL)中之溶液。在100℃下再攪拌所得混合物2 h。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈黃色油狀之2,4-二側氧基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，48%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

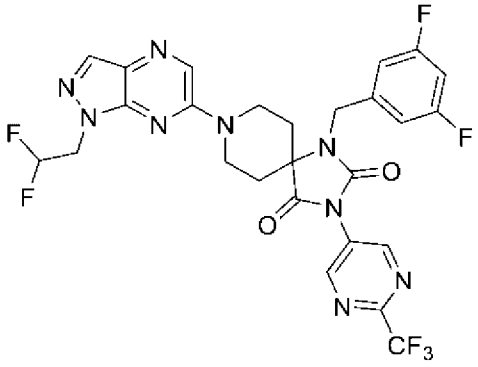
【1823】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序K，使用4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(65 mg，0.157 mmol，1.0當量)及1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(42.0 mg，0.204 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，59%)。MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。

【1824】 **步驟4：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-**

1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。

【1825】 **步驟5：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，0.09 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(78.6 mg，0.1 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(18.3 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.42 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H). MS *m/z*: 623.05 $[M+H]^+$。

實例819：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1826】 步驟1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-

5-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：按照通用程序G，使用4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(300 mg，0.794 mmol，1.0當量)及2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(155 mg，0.952 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(85 mg，20%)。MS *m/z*: 524 $[M+H]^+$。

【1827】 **步驟2：2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**在室溫下，在氮氣氛圍下，攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(85 mg，0.162 mmol，1當量)於DMF (2 mL)中之溶液。在100℃下再攪拌所得混合物2 h。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈黃色油狀之2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg，82%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

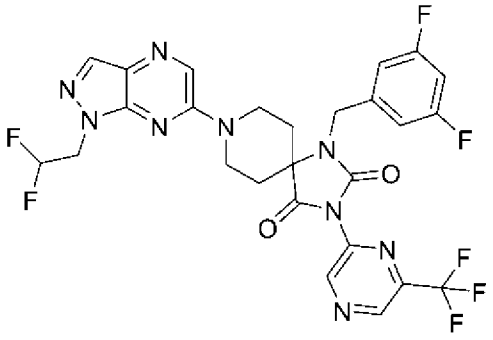
【1828】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序K，使用4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(55 mg，0.133 mmol，1.0當量)及1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(35.5 mg，0.172 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，56%)。MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。

【1829】 **步驟4：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-**

1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸三級丁酯(40 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(30 mg)。MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

【1830】 **步驟5：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(30 mg，0.07 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(78.6 mg，0.08 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(15.5 mg，36%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 6H), 3.60 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H). MS *m/z*: 624.05 $[M+H]^+$。

實例820：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1831】 步驟1：2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三

氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.743 mmol，1當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啉(163 mg，0.891 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，23%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

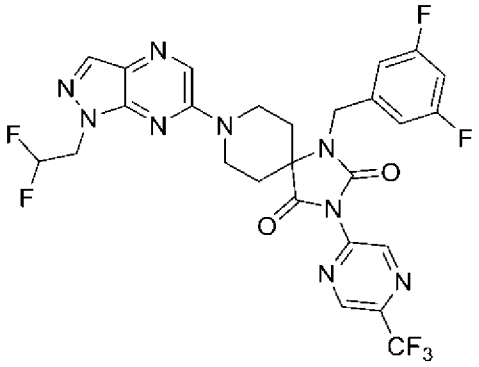
【1832】 **步驟2：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.168 mmol，1.0當量)及1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(41.7 mg，0.202 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，69%)。MS *m/z*: 542 [M+H]+。

【1833】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

【1834】 **步驟4：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：**按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(45 mg，0.102 mmol，

1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(22 mg，0.102 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(32 mg，50%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.31 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.70 - 6.12 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 6H), 3.60 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H). MS *m/z*: 624.2 $[M+H]^+$。

實例821：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1835】步驟1：2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.743 mmol，1.0當量)及2-氯-6-(三氟甲基)吡啉(163 mg，0.891 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，36%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

【1836】**步驟2：1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序K，

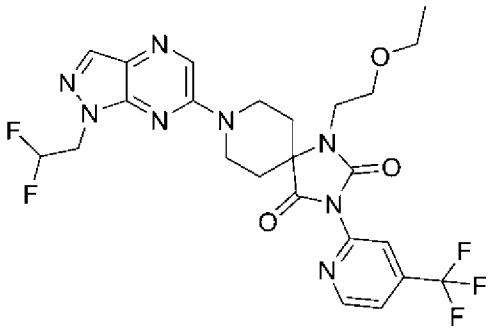
使用2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，0. 264 mmol，1.0當量)及1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(65.5 mg，0.317 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，62%)。MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。

【1837】 **步驟3：1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

【1838】 **步驟4：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg，0.158 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(34.6 mg，0.158 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(54 mg，54%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.67 - 6.04 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 6H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 2.20 - 2.00 (m, 4H). MS *m/z*: 624.25 $[M+H]^+$。

實例822：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-(2-乙氧基

乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



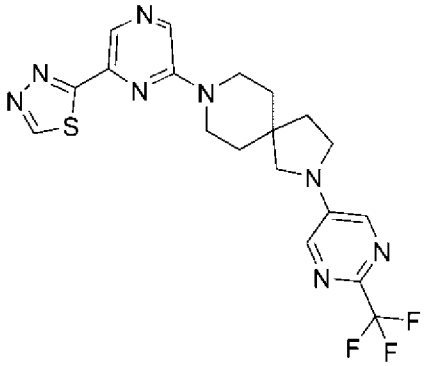
【1839】 步驟1：1-(2-乙氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.145 mmol)及1-溴-2-乙氧基乙烷(26 mg，0.174 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-乙氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，86%)。MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。

【1840】 **步驟2：1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2-乙氧基乙基)-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.123 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg) MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1841】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(40 mg，0.103 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(27 mg，0.124

mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-乙氧基乙基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(38 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 569.15 $[M+H]^+$。

實例823：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑



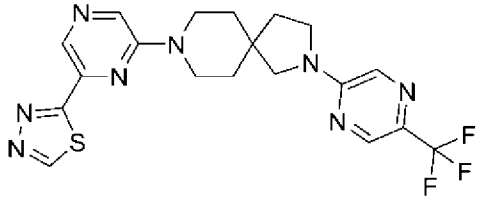
【1842】步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.42 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(115 mg，0.51 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，49%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1843】步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟

甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1844】 **步驟3：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序I，使用2-(6-氯吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(70 mg，0.352 mmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(110 mg，0.387 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(90 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 3.83 (dt, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.71 - 1.66 (m, 4H). MS *m/z*: 449.05 $[M+H]^+$

實例824：2-(6-(2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



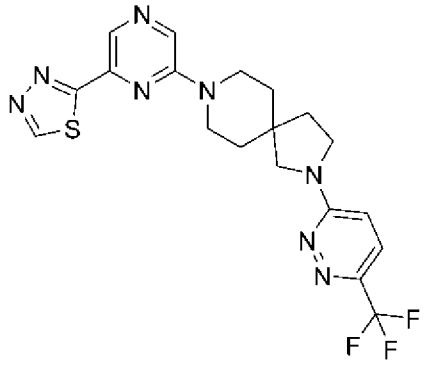
【1845】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.83 mmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啡(226 mg，0.996 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg，57%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1846】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**

鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1847】 **步驟3：2-(6-(2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.209 mmol，1.0當量)及2-(6-氯吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(41.6 mg，0.209 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(6-(2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(61 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 449.05 $[M+H]^+$。

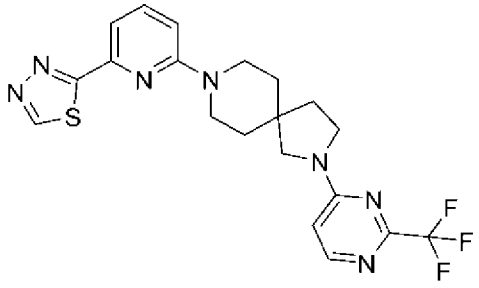
實例825：2-(6-(2-(6-(三氟甲基)嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【1848】 步驟1：2-(6-(2-(6-(三氟甲基)嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg，0.31 mmol，1.0

當量)及2-(6-氯吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(67 mg，0.341 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之2-(6-(2-(6-(三氟甲基)嗒啉-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(80 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 - 9.58 (m, 1H), 8.76 - 8.38 (m, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 1H), 7.10 - 6.91 (m, 1H), 3.86 - 3.47 (m, 8H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 449.2 $[M+H]^+$。

實例826：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑



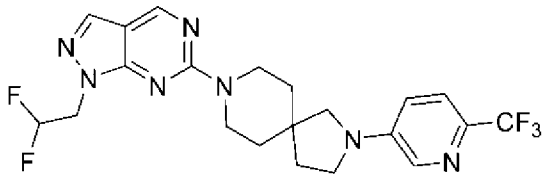
【1849】步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，458 μmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(84 mg，458 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(120 mg，67%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1850】**步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序H，使用4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【1851】**步驟3：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑：**按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(85 mg，296 μmol，1.0當量)及2-

(6-氯吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(65 mg，296 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑(45 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.60 (m, 5H), 3.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (q, *J* = 6.0, 4.7 Hz, 4H).MS *m/z*: 449.05 $[M+H]^+$。

實例827：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



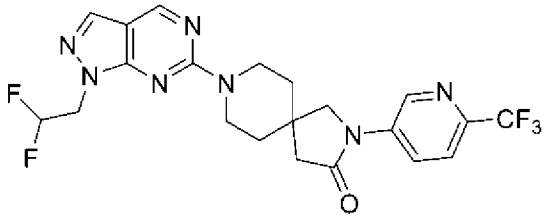
【1852】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.42 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(83 mg，0.49 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，51%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【1853】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$。

【1854】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-**

2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(70 mg，0.352 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(110 mg，0.387 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(34.8 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.01 (dt, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 3.86 (dt, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 4H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

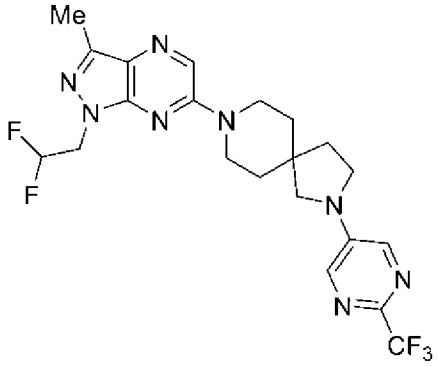
實例828：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1855】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60.0 mg，200 μmol，1.2當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(36.5 mg，167 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.9 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d,

J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.27 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 482.05 $[M+H]^+$。

實例829：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

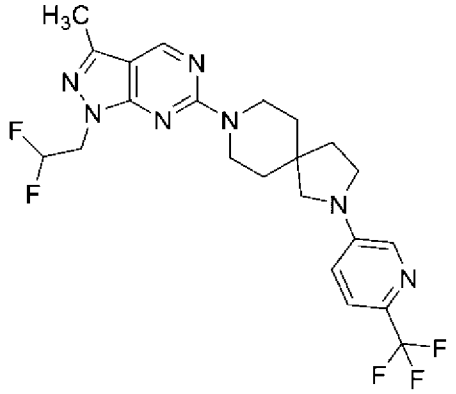


【1856】步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(300 mg，1.79 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(573 mg，2.69 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(300 mg，72%)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$。

【1857】步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(70 mg，301 μmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽之混合物(129 mg，452 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(70.6 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 6.41 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H),

4.61 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H). MS *m/z*: 509.15 $[M+H]^+$。

實例830：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

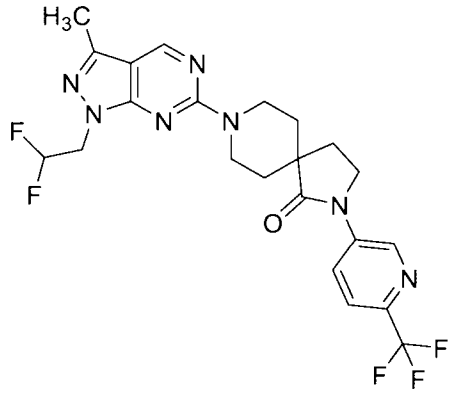


【1858】步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(150 mg，0.89 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(285 mg，1.34 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(40 mg，20%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【1859】步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(30 mg，0.129 mmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(44 mg，0.155 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(13.1 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),

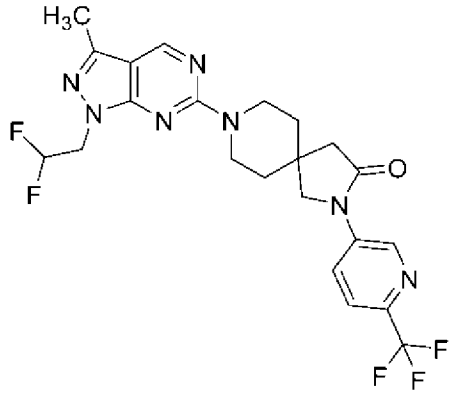
7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 - 3.37 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (s, 4H). MS *m/z*: 482.05 $[M+H]^+$

實例831：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



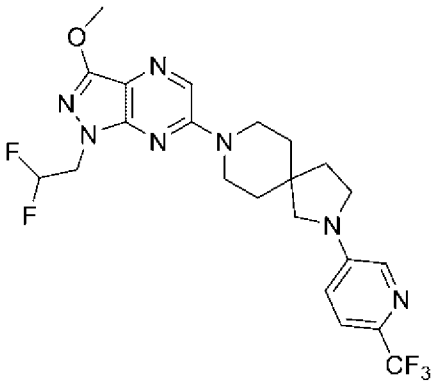
【1860】 8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(50 mg，0.252 mmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(77 mg，0.258 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(20.7 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 - 6.24 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 4H), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 496.25 $[M+H]^+$。

實例832：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1861】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(50 mg，0.252 mmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(90 mg，0.302 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(71.9 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 1H), 4.58 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 496.15 $[M+H]^+$。

實例833：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【1862】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.24 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(248 mg，1.49 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，83.2%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【1863】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，1.04 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(300 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$

【1864】 **步驟3：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(150 mg，0.524 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(230 mg，0.629 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg，

46.6%)。MS *m/z*: 614 $[M+H]^+$。

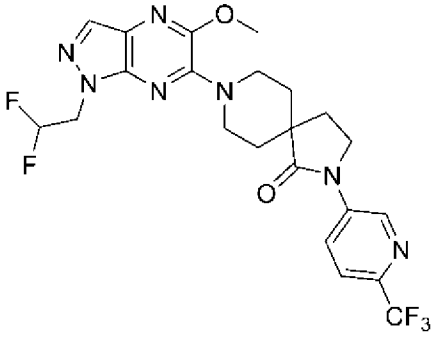
【1865】 **步驟4：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg，0.244 mmol，1.0當量)及MeOH (0.2 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(120 mg，94.8%)。MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$。

【1866】 **步驟5：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(120 mg，0.232 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(90 mg，89.5%)。MS *m/z*:434 $[M+H]^+$

【1867】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：**按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(90 mg，0.207 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(49.0 mg，0.228 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(58.8 mg，

56.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.04 (d,1H), 7.59 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.51 (td, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (dt, 5.2 Hz, 2H), 3.75 (dt, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 1.97 (t, 2H), 1.66 (dt, 4H). MS *m/z*: 498.15 $[M+H]^+$。

實例834：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



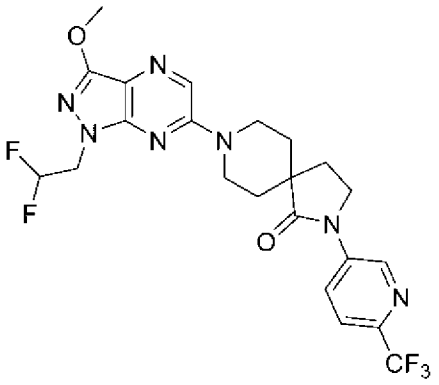
【1868】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(100 mg，0.334 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(87 mg，0.401 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(125 mg，78%)。MS *m/z*: 482 $[M+H]^+$。

【1869】 **步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：在80℃下，在空氣氛圍下，攪拌8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(115 mg，0.239 mmol，1當量)及選擇性氟試劑(126 mg，0.358 mmol，1.5當量)於MeCN中之混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純

化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。減壓濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(100 mg，83%)。MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$。

【1870】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：在60℃下，在空氣氛圍下，攪拌8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(100 mg，0.200 mmol，1當量)及甲醇鈉(32.4 mg，0.601 mmol，3.00當量)於MeOH中之溶液2 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(23 mg，22 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 2H), 6.44 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.26 (dt, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 5H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H). MS *m/z*: 512.05 $[M+H]^+$。

實例835：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1871】 步驟1：1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.18 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(320 mg，1.42 mmol，1.2當量)作為起始材料，RuPhos Pd G3 (98.7 mg，0.118 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(420 mg，89%)。MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$。

【1872】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(410 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(280 mg)。MS *m/z*: 299 $[M+H]^+$。

【1873】 **步驟3：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(270 mg，0.902 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(362 mg，0.992 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(510 mg，

90%)。MS *m/z*: 627 $[M+H]^+$。

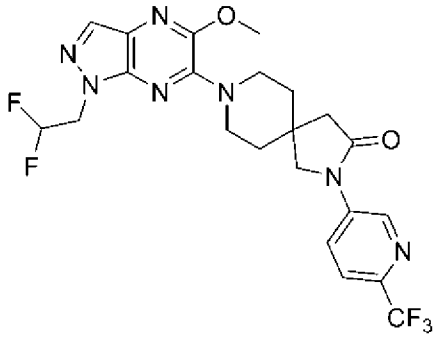
【1874】 **步驟4：3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(200 mg，0.319 mmol，1.0當量)及MeOH (25 mg，0.781 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(75 mg，44%)。MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$。

【1875】 **步驟5：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序M，使用3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(75 mg，0.141 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(40 mg，63%)。MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

【1876】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(30 mg，0.067 mmol，1當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(21.5 mg，0.101 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(18.2

mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (tt, J = 55.1 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 4H), 4.00 - 3.91 (m, 5H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H). MS m/z: 512.20 $[M+H]^+$。

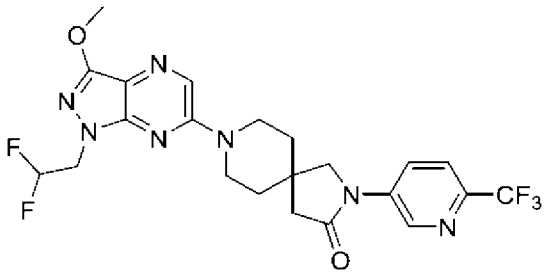
實例836：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1877】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：在80℃下，攪拌8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，0.208 mmol，1.0當量)及選擇性氟試劑(110 mg，0.312 mmol，1.5當量)於ACN (5 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。接著，將殘餘物溶解於MeOH (5 mL)中。向所得混合物中添加CH_3ONa (33.7 mg，0.624 mmol，3.0當量)，在60℃下攪拌2 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1.5)溶離，得到8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 2H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.9 Hz, 1H),

4.71 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 4H). MS *m/z*: 512.1 $[M+H]^+$。

實例837：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1878】 步驟1：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(390 mg，1.30 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(570 mg，1.56 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(500 mg，61%)。MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$。

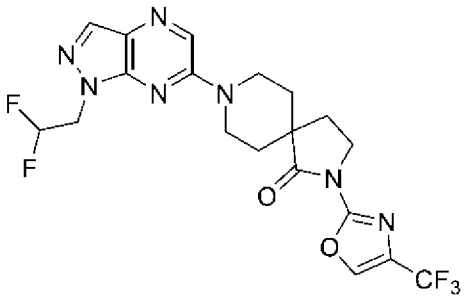
【1879】 步驟2：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(240 mg，0.383 mmol，1.0當量)及MeOH (25 mg，0.781 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸-3-酮(60 mg，30%)。MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$。

【1880】 **步驟3：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(50 mg，0.094 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，71%)。MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$。

【1881】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40.0 mg，0.090 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(21.3 mg，0.099 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(23 mg，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.19 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (tt, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H). MS *m/z*: 512.15$[M+H]^+$。

實例838：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)噁唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



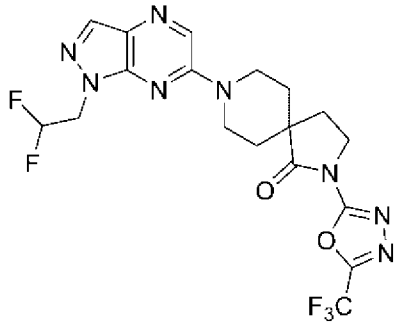
【1882】 步驟1：2-(8-(三級丁氧基羰基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol，1.0當量)及2-氯-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯(530 mg，2.16 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(8-(三級丁氧基羰基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯(260 mg，28%)。MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

【1883】 **步驟2：2-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(8-(三級丁氧基羰基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯(260 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 362 $[M+H]^+$。

【1884】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)噁唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯鹽酸鹽(120 mg，0.332 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(80 mg，0.365 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-(三氟甲基)噁唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(24 mg，14%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.76 - 6.16 (m, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.91 - 0.78 (m, 4H). MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

實例839：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



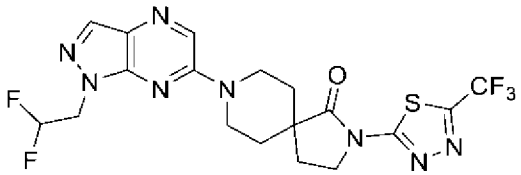
【1885】步驟1：1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(259 mg，1013 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(200 mg，921 μmol，1.0當量)作為起始材料，Ruphos Pd G3 (77 mg，92 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，22%)。MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$。

【1886】**步驟2：2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序H，使用1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg)。MS *m/z*: 291 $[M+H]^+$。

【1887】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-**

2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg，206 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(50 mg，226 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(19.1 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.31 (m, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.37 (dt, *J* = 13.9, 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 4H).MS *m/z*: 473.20 $[M+H]^+$。

實例840：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



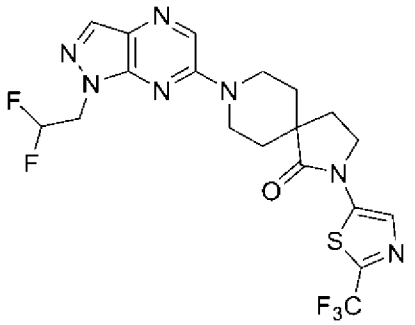
【1888】步驟1：1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，392 μmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(82 mg，431 μmol，1.1當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (36 mg，39 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，50%)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

【1889】**步驟2：2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序H，使用1-側氧基-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻

二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物(60 mg)。MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$。

【1890】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg，195 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(43 mg，195 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(18 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.58 - 6.27 (m, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.36 (dt, *J* = 13.3, 4.3 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 3.46 (ddd, *J* = 13.7, 10.3, 3.4 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.84 (dtd, *J* = 25.1, 9.7, 5.2 Hz, 4H).MS *m/z*: 488.95 $[M+H]^+$。

實例841：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1891】 步驟1：1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.472 mmol，1.0當量)及5-溴-2-

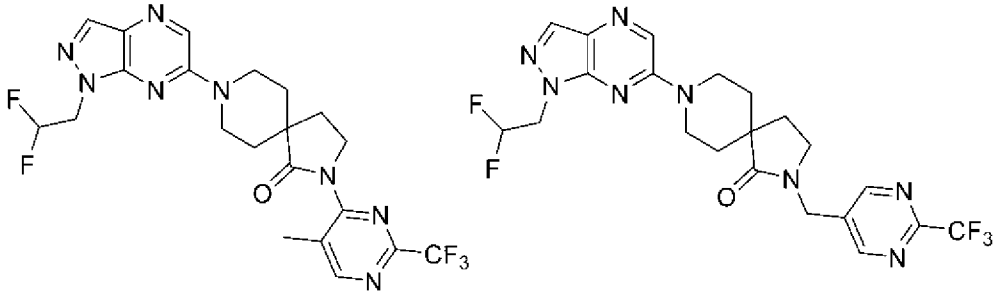
(三氟甲基)噻唑(164 mg，0.708 mmol，1.5當量)作為起始材料，EPhos (50 mg，0.094 mmol，0.2當量)、EPhos Pd G4 (44 mg，0.047 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(138 mg，57%)。MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【1892】 步驟2：2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(138 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 306 $[M+H]^+$。

【1893】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg，0.262 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(57.2 mg，0.262 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(57.7 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 6.62 - 6.23 (m, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H). MS *m/z*: 488.1 $[M+H]^+$。

實例842：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；實例843：8-(1-(2,2-二

氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1894】 步驟1：2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯；1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol，1.0當量)及5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(567 mg，2.35 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯及1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(215 mg，26%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

【1895】 **步驟2：2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽；2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序B，使用2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯及1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(215 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽及2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(140 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

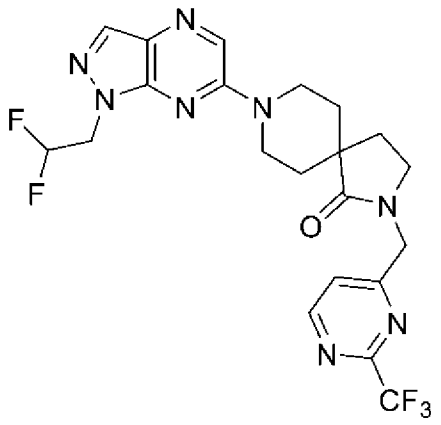
【1896】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-**

2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽及2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(140 mg，0.174 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(42 mg，0.192 mmol，1.10當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(22 mg，20%)及呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(24.8 mg，22%)。

【1897】 **實例842：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.60 - 6.28 (m, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 4H). MS *m/z*: 497.2 $[M+H]^+$。

【1898】 **實例843：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 497.2 $[M+H]^+$。

實例844：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1899】 步驟1：(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇：按照通用程序X，使用4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(1000 mg，5.48 mmol，1.0當量)及(三丁基錫烷基)甲醇(3518 mg，11.0 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇(600 mg，61.5%)。MS *m/z*: 179 $[M+H]^+$。

【1900】 **步驟2：甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯：**按照通用程序R，使用(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇(600 mg，3.35 mmol，1.0當量)及MsCl (461 mg，4.02 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯(250 mg，29.0%)。MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$。

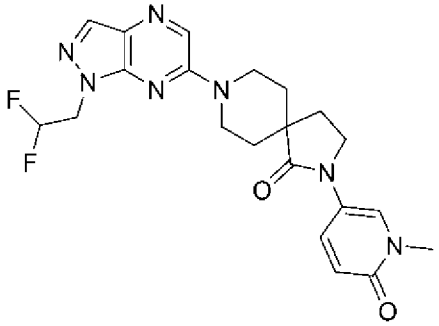
【1901】 **步驟3：1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序E，使用甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯(250 mg，0.973 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(495 mg，1.95 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，17.3%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

【1902】 **步驟4：2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺**

[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.168 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(45.0 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【1903】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(45.0 mg，0.143 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(31.3 mg，0.143 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(12.8 mg，19.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 4H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (dt, 3.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 497.15 $[M+H]^+$。

實例845：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



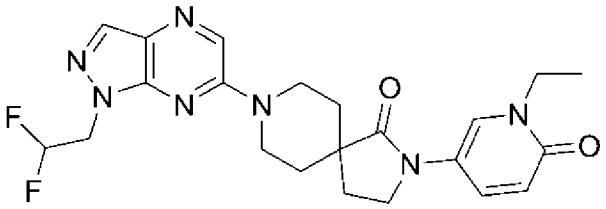
【1904】 步驟1：2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-側氧

基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，392 μmol，1.0當量)及5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(81 mg，431 μmol，1.0當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (36 mg，39 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，70%)。MS *m/z*: 362 $[M+H]^+$。

【1905】 **步驟2：2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序H，使用2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg)。MS *m/z*: 262 $[M+H]^+$。

【1906】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序I，使用2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，305 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(66 mg，305 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(39 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.28 (m, 2H), 4.70 (tt, *J* = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 4.41 (dt, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H).MS *m/z*: 444.25 $[M+H]^+$。

實例846：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1907】步驟1：5-溴-1-乙基吡啶-2(1*H*)-酮：按照通用程序I，使用5-溴吡啶-2(1*H*)-酮(150 mg，0.862 mmol，1.0當量)及碘乙烷(161 mg，1.04 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-溴-1-乙基吡啶-2(1*H*)-酮(110 mg，63%)。MS *m/z*: 202 $[M+H]^+$。

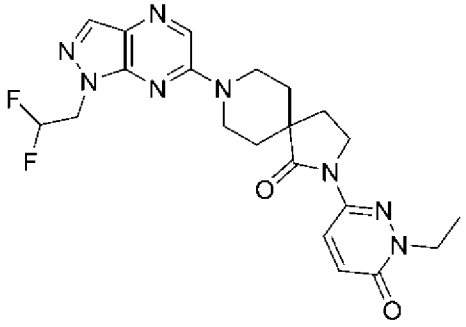
【1908】**步驟2：2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序Y，使用5-溴-1-乙基吡啶-2(1*H*)-酮(100 mg，0.495 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(139 mg，0.545 mmol，1.1當量)作為起始材料，Ephos Pd G3 (45.5 mg，0.054 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，48%)。MS *m/z*: 376 $[M+H]^+$。

【1909】**步驟3：2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 276 $[M+H]^+$。

【1910】**步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序I，使用2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺

[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(60 mg，0.217 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52.4 mg，0.239 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(64.4 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.28 (m, 2H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 458.1 $[M+H]^+$。

實例847：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒啡-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【1911】步驟1：6-氯-2-乙基嗒啡-3(2*H*)-酮：按照通用程序K，使用6-氯嗒啡-3(2H)-酮(500 mg，3.81 mmol，1.0當量)及碘乙烷(655 mg，4.19 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-2-乙基嗒啡-3(2*H*)-酮(450 mg，74%)。MS *m/z*: 159 $[M+H]^+$。

【1912】**步驟2：2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒啡-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用6-氯-2-乙基嗒啡-3(2*H*)-酮(450 mg，2.83 mmol，1.0當量)及1-側氧基-2,8-二氮雜

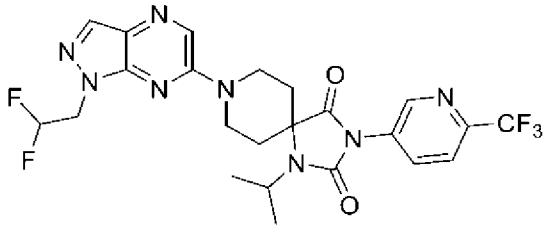
螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(794 mg，3.11 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，11%)。MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$。

【1913】 **步驟3：2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序H，使用2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(90 mg)。MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$。

【1914】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(90 mg，324 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯(79 mg，357 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒呯-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(13 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.57 - 6.32 (m, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H).MS *m/z*: 459.10 $[M+H]^+$。

實例848：1-(2,4-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡

咔-6-基)-3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



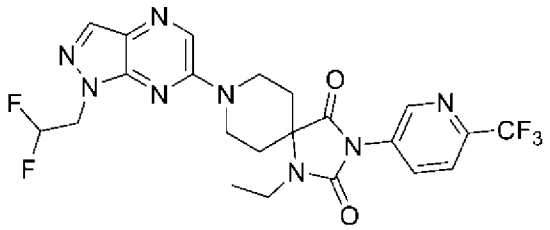
【1915】 步驟1：1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，483 μmol，1.0當量)及2-碘丙烷(82.1 mg，725 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg，25%)。MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$。

【1916】 **步驟2：1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(45 mg)。MS *m/z*: 357 [M+H]+。

【1917】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40 mg，112 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔(29.4 mg，135 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-1-

異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 2.17 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS m/z: 539.05 $[M+H]^+$。

實例849：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



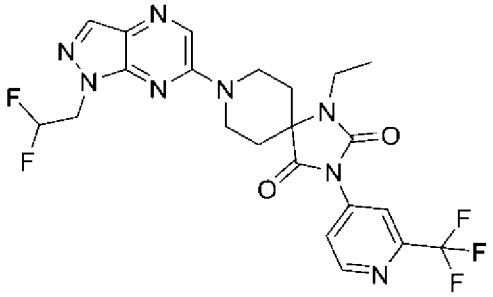
【1918】步驟1：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，169 μmol，1.0當量)及碘乙烷(39.6 mg，254 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，87%)。MS m/z: 443 $[M+H]^+$。

【1919】**步驟2：1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg)。MS m/z: 343

[M+H]+。

【1920】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg，158 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(38.1 mg，175 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(14.5 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 4H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 525.00 $[M+H]^+$。

實例850：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



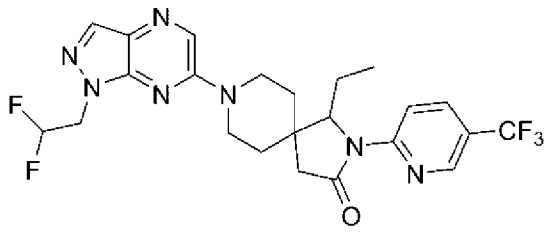
【1921】 步驟1：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.194 mmol，1當量)及碘乙烷(36.22 mg，0.233 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-[2-(三氟

甲基)吡啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，81%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【1922】 **步驟2：1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，0.158 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(55 mg)。MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$。

【1923】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(54 mg，0.158 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(41.38 mg，0.190 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(23 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.52 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 525.25 $[M+H]^+$。

實例851：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



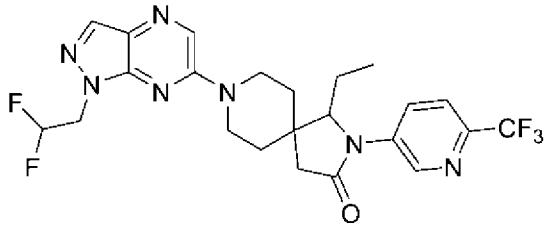
【1924】 步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.354 mmol，1當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(70.16 mg，0.425 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，72%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【1925】 **步驟2：1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，0.257 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1926】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg，0.122 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(32.05 mg，0.146 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 2H),

8.22 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 3H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.01 - 1.60 (m, 6H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 510.25 $[M+H]^+$。

實例852：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



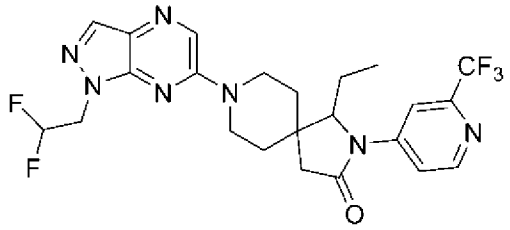
【1927】 步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.354 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(88 mg，0.53 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，43%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【1928】 步驟2：1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1929】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用

程序I，使用1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg，0.106 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(26 mg，0.117 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(17.6 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.19 (m, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 6H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 510.15 $[M+H]^+$。

實例853：8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基]-1-乙基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

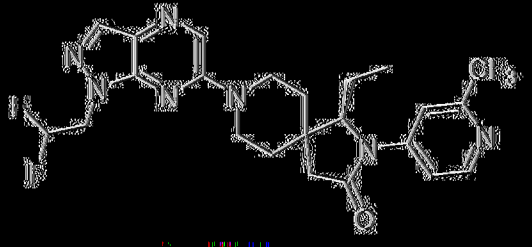


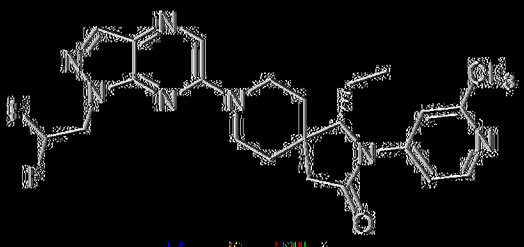
【1930】步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.354 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(88 mg，0.389 mmol，1.1當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (32.5 mg，0.035 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-乙基-3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，52%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

[1931] 步驟2：1-乙基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 328 [M+H]$^+$。

[1932] 步驟3：8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基]-1-乙基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-乙基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(50 mg，0.137 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶(30 mg，0.137 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基]-1-乙基-2-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20 mg，28%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.45 (tt, 1H), 4.70 (td, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 1H), 4.25 – 4.04 (m, 2H), 3.62 – 3.38 (m, 2H), 2.90 – 2.60 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 3H), 1.75 – 1.48 (m, 3H), 0.79 (t, 3H). MS *m/z*: 510.0 [M+H]$^+$。

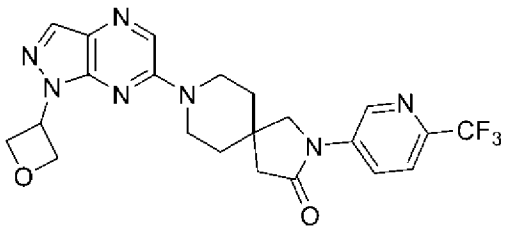
實例854：(*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-2-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮；實例855：(*S*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-2-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮





【1933】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序Y，使用1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(130 mg，396 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(86.4 mg，396 μmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (54.8 mg，39.6 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到粗產物8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮。粗產物藉由用以下條件之製備型HPLC純化(管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(10mM NH_3-MeOH)，移動相B：EtOH--HPLC；流速：25 mL/min；梯度：30% B至30% B，22 min；波長：250/203 nm；RT1(min)10.79；RT2(min)：14.845；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：1 mL；輪數：3)，得到呈白色固體狀之(*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40.4 mg，20%)及呈白色固體狀之(*S*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(39.8 mg，19 %)。

(*R*)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【1934】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜

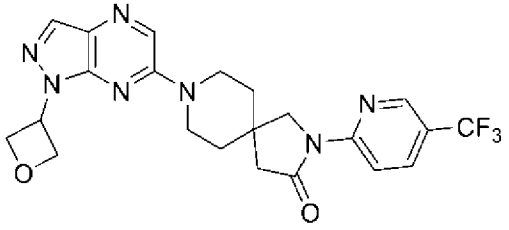
螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，588 μmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(108 mg，647 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，40%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【1935】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序H，使用3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【1936】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，266 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(62 mg，293 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(84 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.91 - 5.62 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 4H), 3.76 (dt, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 474.05 $[M+H]^+$。

實例857：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟

甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



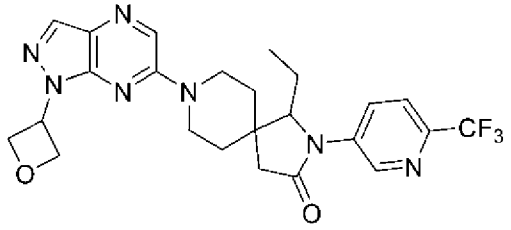
【1937】 步驟1：3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.63 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(114 mg，0.693 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，44%)。MS *m/z*: 400[M+H]$^+$。

【1938】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 300 [M+H]$^+$。

【1939】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.267 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(61.8 mg，0.294 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(54.8 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 5.98 -

5.84 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 2H), 5.00 - 4.92 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H). MS *m/z*: 474.05 $[M+H]^+$。

實例858：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



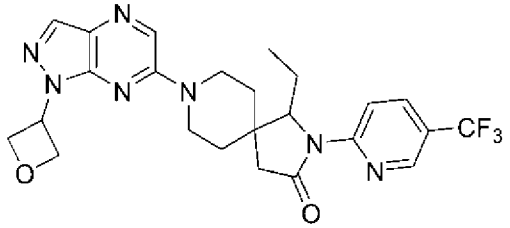
【1940】 步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，355 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(160 mg，709 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，92%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【1941】 步驟2：1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(110 mg)。MS *m/z*: 328 [M+H]+。

【1942】 步驟3：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-乙基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(110 mg，336 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡

唑并[3,4-*b*]吡啉(84.8 mg，404 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(65.7 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.55 (m, 6H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 502.1 $[M+H]^+$。

實例859：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



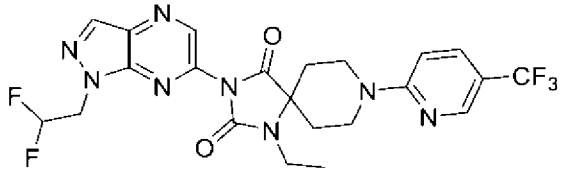
【1943】 步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.354 mmol，1當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(70.16 mg，0.425 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，65%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【1944】 **步驟2：1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【1945】 **步驟3：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，0.305 mmol，1當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(77 mg，0.366 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(90 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 2H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 5.95 - 5.84 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 502.10 $[M+H]^+$。

實例860：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1946】 步驟1：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，

1.11 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(242 mg，1.11 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(230 mg，46%)。MS *m/z*: 452 $[M+H]^+$。

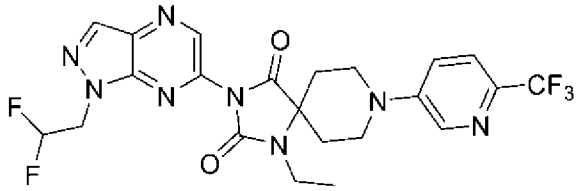
【1947】 **步驟2：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(220 mg，0.488 mmol，1.0當量)及碘乙烷(114 mg，0.732 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(170 mg，73%)。MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

【1948】 **步驟3：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(170 mg)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之粗產物3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(130 mg)。MS *m/z*: 380 $[M+H]^+$。

【1949】 **步驟4：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-乙基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(65 mg，0.172 mmol，1.0當量)及2-

氟-5-(三氟甲基)吡啶(42.4 mg，0.257 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.29 (m, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).MS *m/z*: 525.2 $[M+H]^+$。

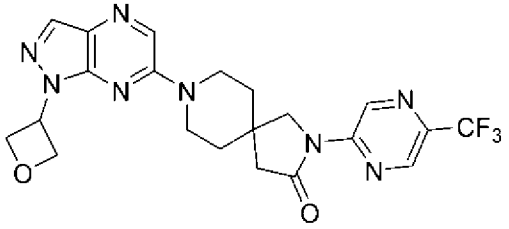
實例861：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1950】 步驟1：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用3-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基]-1-乙基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg，0.13 mmol，1當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(59.6 mg，0.264 mmol，2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(10.5 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.12 (m, 1H), 4.97 - 4.79 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 13.4 Hz,

2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 525.2 $[M+H]^+$。

實例862：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



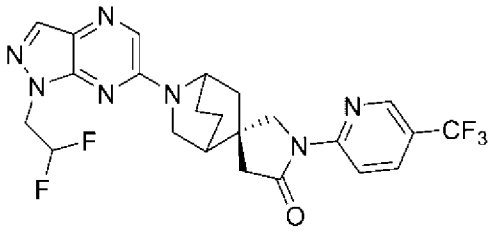
【1951】 步驟1：3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，627 μmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啡(127 mg，690 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，43%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【1952】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序H，使用3-側氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【1953】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，265 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(62 mg，292 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-

二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.7 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.83 - 5.62 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.70 (dt, J = 7.1, 4.0 Hz, 4H). MS m/z: 475.20 $[M+H]^+$。

實例863：(2*R*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮，假定



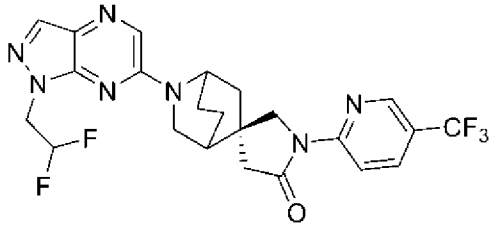
【1954】 步驟1：(2*R*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯，假定：按照通用程序Y，使用5'-側氧基-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(160 mg，825 μmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(258 mg，825 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之(2*R*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(100 mg，61%)。MS m/z: 426 $[M+H]^+$。

【1955】 **步驟2：(2*R*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽，假定**：按照通用程序B，使用(2*R*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物(2*R*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽

酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1956】 步驟3：(2*R*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮，假定：按照通用程序I，使用(2*R*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(80 mg，0.25 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(64.5 mg，0.295 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(2*R*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮(47.5 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.15 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 4.82 - 4.58 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 1.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H). MS *m/z*: 508.2 $[M+H]^+$。

實例864：(2*S*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮，假定



【1957】 步驟1：(2*S*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯，假定：按照通用程序

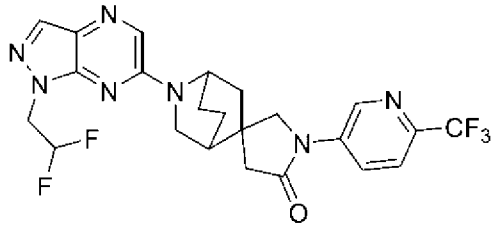
Y，使用5'-側氧基-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(160 mg，825 μmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(258 mg，825 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之(2*S*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(51 mg，61%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1958】 **步驟2：(2*S*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽，假定**：按照通用程序B，使用(2*S*)-5'-側氧基-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物(2*S*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(38 mg). MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1959】 **步驟3：(2*S*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮，假定：**按照通用程序I，使用(2*S*)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(40 mg，0.123 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(32.2 mg，0.148 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(2*S*)-5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮(25 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.06 (m, 3H), 6.44 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.54 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.99 - 1.80 (m,

5H), 1.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). MS *m/z*: 508.2 $[M+H]^+$。

實例865：5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮



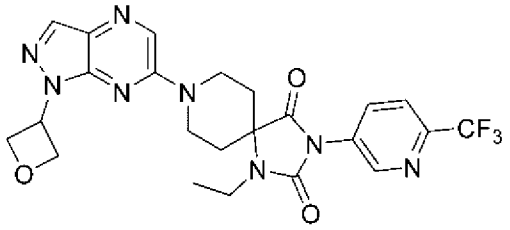
【1960】步驟1：5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用5'-側氧基-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(100 mg，0.357 mmol，1當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(96.7 mg，0.428 mmol，1.2當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (30.2 mg，0.036 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(100 mg，65%)。MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$。

【1961】**步驟2：1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用5'-側氧基-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$。

【1962】**步驟3：5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮**：按照通用程序I，使用1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環

[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮鹽酸鹽(66 mg，0.203 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(53.21 mg，0.244 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1'-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-氮雜螺[雙環[2.2.2]辛烷-2,3'-吡咯啶]-5'-酮(30 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 - 9.00 (m, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.02 - 4.73 (m, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 1H). MS *m/z*: 508.20 $[M+H]^+$。

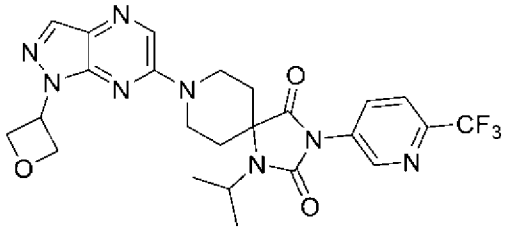
實例866：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1963】步驟1：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50 mg，146 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(33.8 mg，161 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

(25 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 - 5.88 (m, 1H), 5.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 517.1 $[M+H]^+$。

實例867：1-異丙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

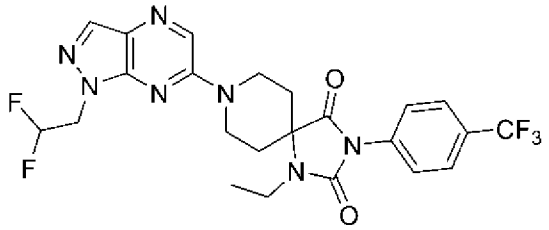


【1964】 步驟1：1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，361 μmol，1.0當量)及2-碘丙烷(68 mg，397 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，66%)。MS m/z: 457 $[M+H]^+$。

【1965】 **步驟2：1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序H，使用1-異丙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg)。MS m/z: 357 $[M+H]^+$。

【1966】 **步驟3：1-異丙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-異丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg，224 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(52 mg，246 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-異丙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(43.4 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.94 - 5.67 (td, *J* = 7.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (td, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H), 4.99 (ddd, *J* = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 2H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 12.9 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.06 (td, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 1.35 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 5H), 1.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). MS *m/z*: 531.20 $[M+H]^+$。

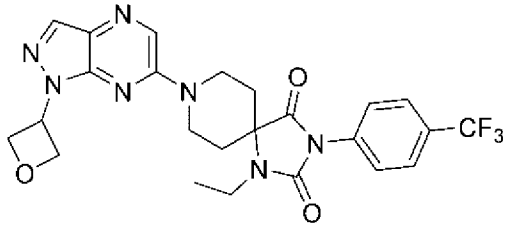
實例868：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1967】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(70 mg，0.205 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡

唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，0.274 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(38.2 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 524.05 $[M+H]^+$。

實例869：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1968】步驟1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯：向4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(1 g，0.132 mmol，1.0當量)及4-(三氟甲基)苯胺(410 mg，0.132 mmol，1.0當量)於DMF (5 mL)中之攪拌混合物添加TCFH (280 mg，0.264 mmol，2.0當量)及NMI (1.3 g，0.396 mmol，3.0當量)。在室溫下，在氬氣氛圍下攪拌所得混合物1 h。所得混合物用水(10 mL)稀釋。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，0%至100%梯度，10 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之4-(((苯甲氧基)羰

基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，56%)。MS *m/z*: 522 $[M+H]^+$。

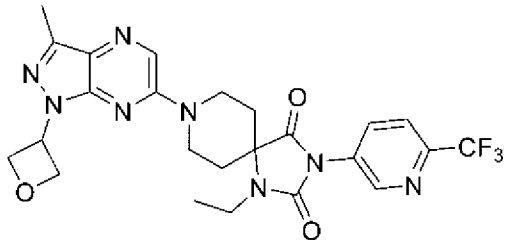
【1969】 **步驟2：2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((4-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，0.383 mmol，1.0當量)於DMF (5 mL)中之溶液。在120℃下攪拌所得混合物2 h。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；0%至100% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。此產生呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，43%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【1970】 **步驟3：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，2.17 mmol，1.0當量)及碘乙烷(373 mg，2.39 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(480 mg，49%)。MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

【1971】 **步驟4：1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(480 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(460 mg)。MS *m/z*: 342 $[M+H]^+$。

【1972】 **步驟5：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.293 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(68 mg，0.322 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(74.7 mg，49%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.99 - 5.84 (m, 1H), 5.02 (dt, *J* = 23.4, 6.7 Hz, 4H), 4.59 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 516.1 $[M+H]^+$。

實例870：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



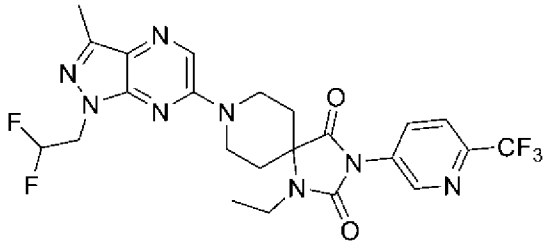
【1973】 步驟1：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，0.60 mmol，1.0當量)及EtI (188 mg，1.2 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，

75%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【1974】 **步驟2：1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$。

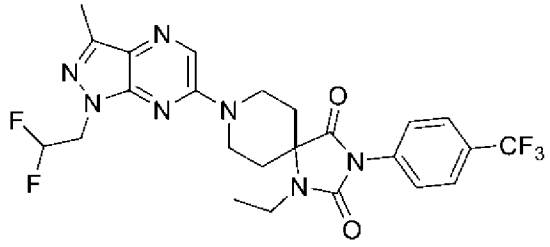
【1975】 **步驟3：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：**按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg，0.18 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(44 mg，0.20 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(65 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 531.25 $[M+H]^+$。

實例871：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1976】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg，0.18 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，0.198 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(60.5 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 4H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 539.2 $[M+H]^+$。

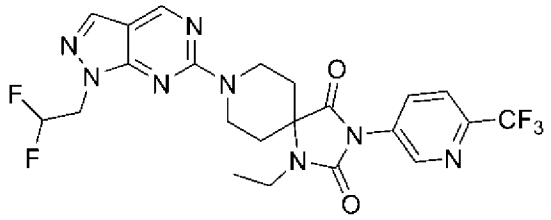
實例872：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1977】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺

[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.293 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(75 mg，0.322 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(85.4 mg，54%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.68 - 6.15 (m, 1H), 4.64 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 4H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 538.05 $[M+H]^+$。

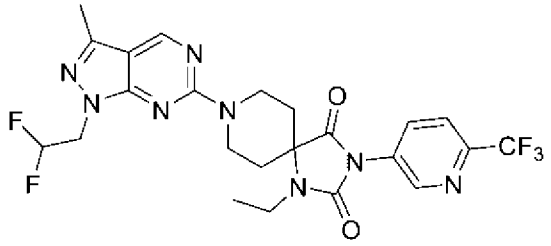
實例873：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1978】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(60 mg，0.175 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(45.98 mg，0.21 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(30 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 - 8.90 (m, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 6.46 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.64 -

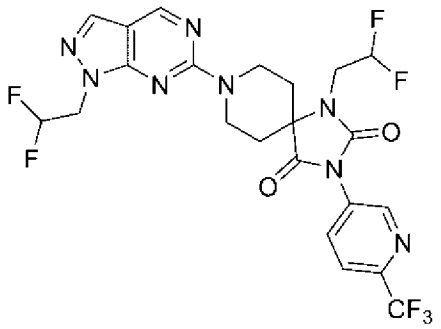
3.53 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 525.10 $[M+H]^+$。

實例874：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



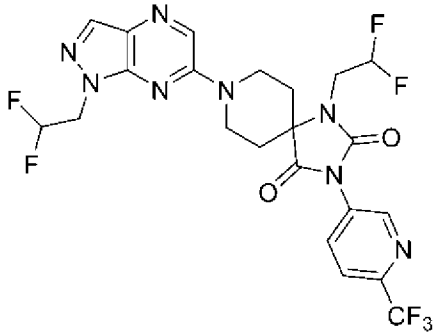
【1979】步驟1：8-苯甲基-1,1-二甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(30 mg，0.09 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(21 mg，0.1 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(15 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.60 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.50 (m,2H), 3.36 - 3.32 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 539.05 $[M+H]^+$。

實例875：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1980】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.264 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶(69.3 mg，0.317 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(22.4 mg，15.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 - 8.89 (m, 2H), 8.32 - 8.12 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.64 - 6.33 (m, 1H), 6.32 - 6.04 (m, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.70 (td, 2H), 3.83 (td, 2H), 3.57 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.20 - 2.01 (m, 4H). MS *m/z*: 561.2 $[M+H]^+$。

實例876：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



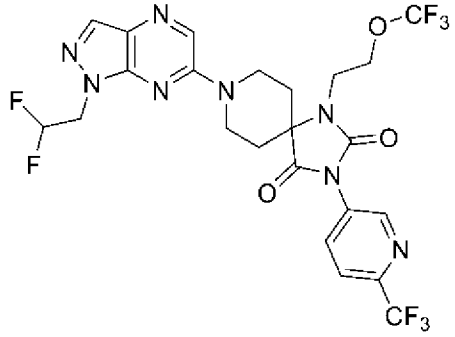
【1981】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡

啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，0.723 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(187 mg，0.867 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(260 mg，75.1%)。MS *m/z*: 479 $[M+H]^+$。

【1982】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(260 mg，0.543 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物1-(2,2-二氟乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(200 mg)。MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$。

【1983】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.264 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(69.3 mg，0.317 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(92.7 mg，62.5%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 6.67 - 6.34 (m, 1H), 6.29 - 5.98 (m, 1H), 4.73 (td, 4H), 3.85 (td, 2H), 3.63 (dt, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 4H). MS *m/z*: 561.2 $[M+H]^+$。

實例877：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



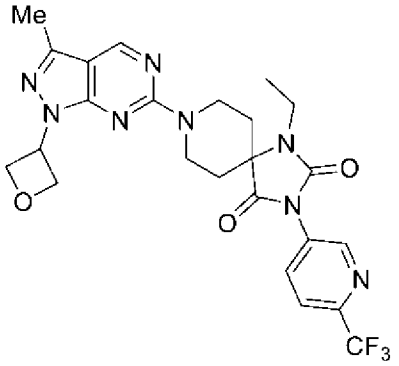
【1984】 步驟1：2,4-二側氧基-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，0.507 mmol，1.0當量)及1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷(107 mg，0.558 mmol，1.1當量), KI (168 mg，1.01 mmol，2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2,4-二側氧基-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，60%)。MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$。

【1985】 **步驟2：1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2,4-二側氧基-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。

【1986】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟

甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(80 mg，0.187 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(45 mg，0.206 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(26.8 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 4H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 2.18 - 2.10 (m, 4H). MS *m/z*: 609.2 $[M+H]^+$。

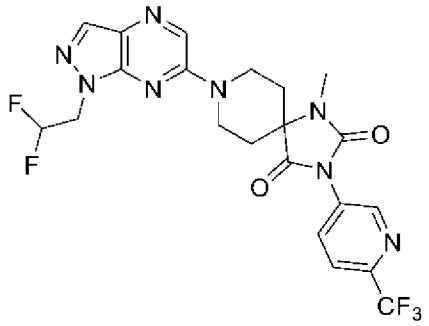
實例878：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【1987】步驟1：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(50 mg，0.252 mmol，1.0當量)及1-乙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(90 mg，0.302 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(71.9 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8.95 - 8.84 (m, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 531.2 $[M+H]^+$。

實例879：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



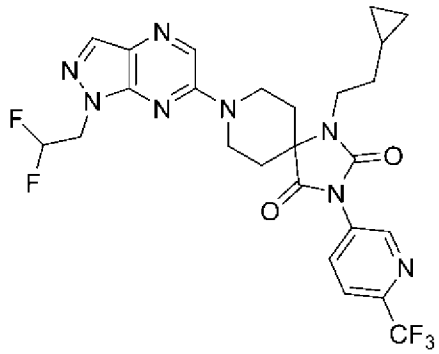
【1988】 步驟1：1-甲基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.362 mmol，1.0當量)及MeI (61.7 mg，0.434 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之1-甲基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，83.3%)。MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

【1989】 步驟2：1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-甲基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯a (130 mg，0.303 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(110

mg)。MS *m/z*: 329 $[M+H]^+$。

【1990】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.274 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(59.9 mg，0.274 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(85.4 mg，60.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.88 - 4.46 (m, 4H), 3.64 (dt, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 4H). MS *m/z*: 511.2 $[M+H]^+$。

實例880：1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



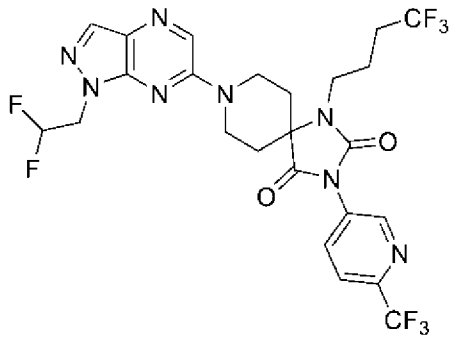
【1991】 步驟1：1-(2-環丙基乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，361 μmol，1.0當量)及(2-溴乙基)cyclo丙烷(60 mg，397 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-環丙

基乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，57%)。MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

【1992】 **步驟2：1-(2-環丙基乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序H，使用1-(2-環丙基乙基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2-環丙基乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg)。MS *m/z*: 383 $[M+H]^+$。

【1993】 **步驟3：1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(2-環丙基乙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg，208 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50 mg，229 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-環丙基乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(59 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 6.58 - 6.33 (m, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 4H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.11 (d, *J* = 31.6 Hz, 5H), 1.51 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.09 - 0.03 (m, 2H).MS *m/z*: 565.00 $[M+H]^+$。

實例881：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



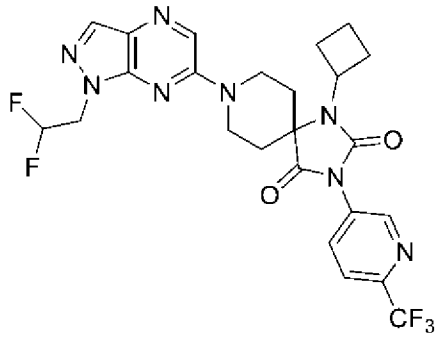
【1994】 步驟1：2,4-二側氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，361 μmol，1.0當量)及4-溴-1,1,1-三氟丁烷(76 mg，397 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2,4-二側氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，68%)。MS *m/z*: 525 $[M+H]^+$。

【1995】 **步驟2：1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序H，使用2,4-二側氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(100 mg)。MS *m/z*: 425 $[M+H]^+$。

【1996】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg，188 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(46 mg，207 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡咔-6-基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(99 mg，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.20 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H). MS m/z: 607.00 $[M+H]^+$。

實例882：1-環丁基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



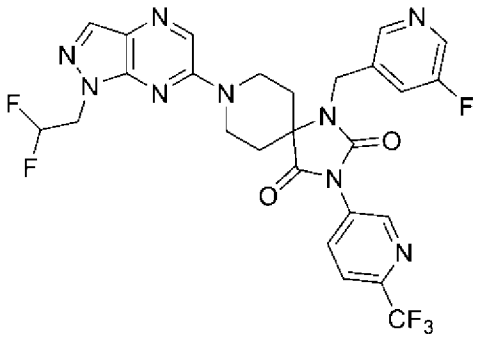
【1997】步驟1：1-環丁基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，0.507 mmol，1.0當量)及溴環丁烷(81.5 mg，0.608 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-環丁基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，32%)。MS m/z: 469$[M+H]^+$。

【1998】**步驟2：1-環丁基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-環丁基-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯

(60 mg)作為起始材料，得到粗產物1-環丁基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 369 $[M+H]^+$。

【1999】 **步驟3：1-環丁基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-環丁基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg，0.135 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(35.4 mg，0.162 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-環丁基-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(16.4 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 6.46 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 4H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 1.14 - 0.98 (m, 1H), 0.51 - 0.38 (m, 2H), 0.34 - 0.20 (m, 2H). MS *m/z*: 551.2 $[M+H]^+$。

實例883：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【2000】 步驟1：1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟

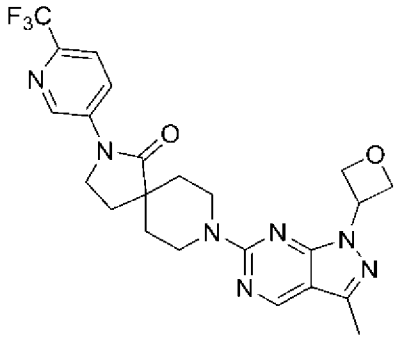
甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.386 mmol，1.0當量)及3-(氯甲基)-5-氟吡啶(61.6 mg，0.425 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，87%)。MS *m/z*: 524[M+H]$^+$。

【2001】 **步驟2：1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-2,4-二側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 424[M+H]$^+$。

【2002】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(80 mg，0.189 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(45.3 mg，0.208 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(61.2 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 3H), 8.32 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.83 -

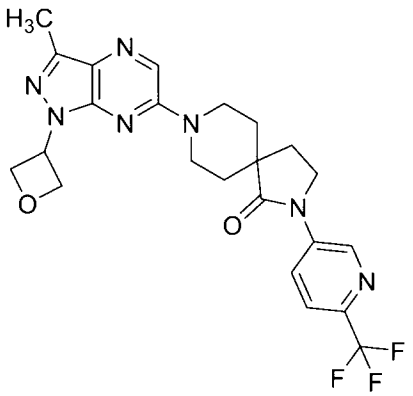
7.74 (m, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H). MS *m/z*: 606.3 $[M+H]^+$。

實例884：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【2003】步驟1：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(100 mg，0.334 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(74.9 mg，0.158 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(64.1 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 5.89 - 5.77 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 488.3 $[M+H]^+$。

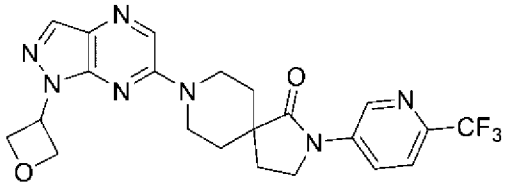
實例885：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【2004】 步驟1：6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(300 mg，1.79 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(552 mg，2.69 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(300 mg，75%)。MS *m/z*: 225 $[M+H]^+$。

【2005】 **步驟2：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，268 μmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(143 mg，402 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(87.1 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.84 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 4.98 - 4.90 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 488.05 $[M+H]^+$。

實例886：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



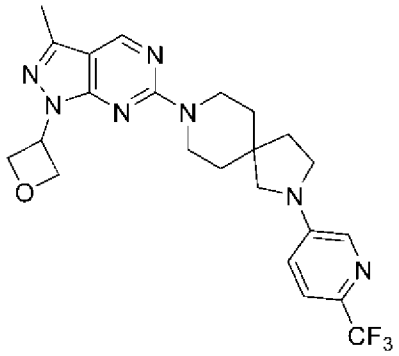
【2006】 步驟1：1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，588 μmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(108 mg，647 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，46%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2007】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序H，使用1-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2008】 **步驟3：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，266 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(62 mg，293 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(77 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.20

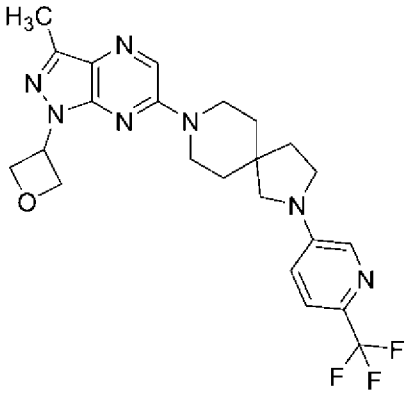
(s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.63 (m, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 4.42 (dt, *J* = 13.7, 4.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 15.0, 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.71 (dt, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 474.05 $[M+H]^+$。

實例887：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



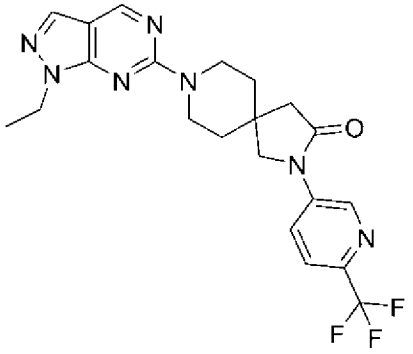
【2009】 8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(80 mg，0.28 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶(63 mg，0.28 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(72.3 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.03 - 5.60 (m, 1H), 5.20 - 4.80 (m, 4H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.41 (m, 4H).MS *m/z*: 474.25 $[M+H]^+$。

實例888：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2010】步驟1：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(60 mg，268 μmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(137 mg，402 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(106.3 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.83 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 2H), 4.98 - 4.90 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 474.05 $[M+H]^+$。

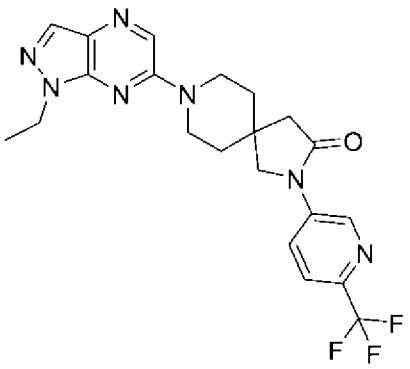
實例889：8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2011】 步驟1：6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(100 mg，0.645 mmol，1.0當量)及EtI (110 mg，0.710 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈淺白色固體狀之6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(80.0 mg，67.8%)。MS *m/z*: 183 $[M+H]^+$。

【2012】 **步驟2：8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(80.0 mg，0.523 mmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(157 mg，0.523 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(31.6 mg，16.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.03 (dt, 5.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.70 (t, 4H), 1.37 (t, 3H). MS *m/z*: 446.25 $[M+H]^+$。

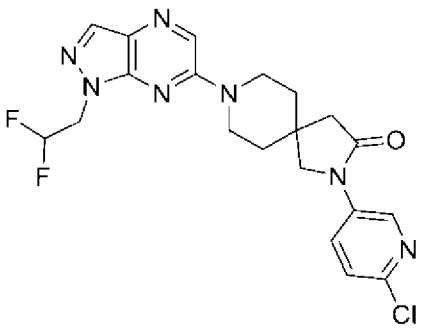
實例890：8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2013】 步驟1：6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.645 mmol，1.0當量)及EtI (110 mg，0.710 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80.0 mg，67.8%)。MS *m/z*: 183 $[M+H]^+$。

【2014】 **步驟2：8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用6-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80.0 mg，0.523 mmol，1.0當量)及2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(157 mg，0.523 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(61.8 mg，31.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (dt, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.39 (t, 3H). MS *m/z*: 446.3 $[M+H]^+$。

實例891：2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



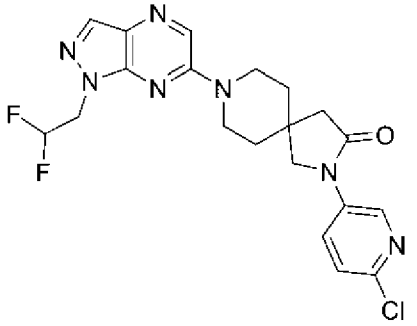
【2015】 步驟1：2-(6-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，787 μmol，1.0當量)及2-氯-5-碘吡啶(376 mg，1.57 mmol，2.0當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (72 mg，78 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之2-(6-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，20%)。MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【2016】 **步驟2：2-(6-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 266 $[M+H]^+$。

【2017】 **步驟3：2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(40 mg，132 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(35 mg，159 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(22 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (d, *J*

= 8.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.91 (dt, *J* = 13.9, 5.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 4H). MS *m/z*: 448.2 $[M+H]^+$。

實例892：2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



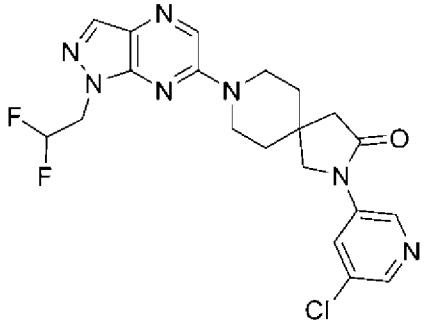
【2018】 步驟1：2-(5-氯吡啶-2-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.47 mmol，1.0當量)及5-氯-2-氟吡啶(80 mg，0.61 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-氯吡啶-2-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，69%)。MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【2019】 步驟2：2-(5-氯吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(5-氯吡啶-2-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.327 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(5-氯吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 266 $[M+H]^+$。

【2020】 步驟3：2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(5-氯吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(110 mg，0.414 mmol，1.0當

量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(108 mg，0.497 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(63.6 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (dt, *J* = 14.0, 5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.69 (ddd, *J* = 13.2, 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H). MS *m/z*: 448.2 $[M+H]^+$。

實例893：2-(5-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



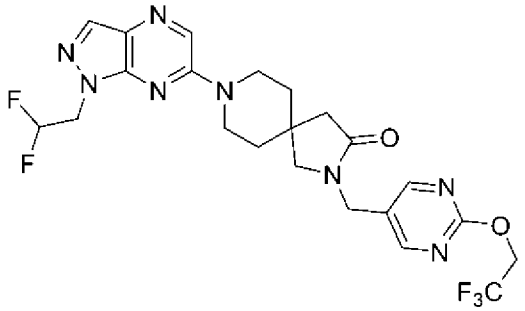
【2021】步驟1：2-(5-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，339 μmol，1.0當量)及3-溴-5-氯吡啶(150 mg，678 μmol，2.0當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (36 mg，34 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈無色油狀之2-(5-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，55%)。MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【2022】步驟2：2-(5-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸

鹽：按照通用程序B，使用2-(5-氯吡啶-3-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 266 $[M+H]^+$。

【2023】 **步驟3：2-(5-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-氯吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg，199 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(54 mg，239 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-氯吡啶-3-基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(39 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.96 - 3.74 (m, 6H), 2.60 (s, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 448.2 $[M+H]^+$。

實例894：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2024】 步驟1：5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：按照通用程序E，使用2-氯-5-甲基嘧啶(1 g，7.81 mmol，1.0當量)及CF_3CH_2OH (781 mg，7.81 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之5-甲基-2-

(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(650 mg，43%)。MS *m/z*: 193[M+H]$^+$。

【2025】 **步驟2：5-(氯甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：**按照通用程序W，使用5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(650 mg，3.38 mmol，1當量)作為起始材料，TCCA (787 mg，3.38 mmol，1.0當量)作為試劑，得到呈無色油狀之5-(氯甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(600 mg，78%)。MS *m/z*: 227[M+H]$^+$。

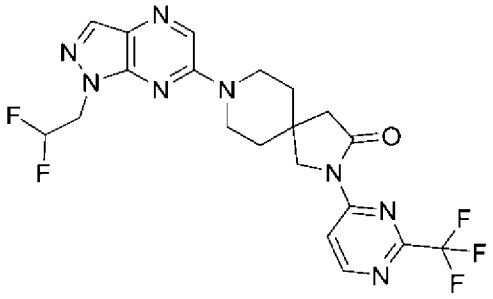
【2026】 **步驟3：3-側氧基-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序K，使用5-(氯甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(600 mg，2.64 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(671 mg，2.64 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，14%)。MS *m/z*: 445[M+H]$^+$。

【2027】 **步驟4：2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用3-側氧基-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(140 mg)。MS *m/z*: 345 [M+H]$^+$。

【2028】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(140 mg，0.406 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(97.3 mg，0.446 mmol，1.1當量)作為起始材

料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(50 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.58 - 6.25 (m, 1H), 5.11 - 4.94 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 4.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.29(s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.35 - 2.33 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 4H). MS *m/z*: 527.15 $[M+H]^+$。

實例895：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

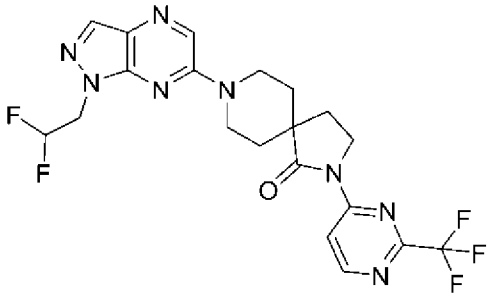


【2029】步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(359 mg，1.96 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg，44%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2030】**步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序H，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(300 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【2031】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，266 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(65 mg，293 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(55 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (dt, *J* = 13.9, 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.59 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 3.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.77 (dt, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 483.10 $[M+H]^+$。

實例896：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



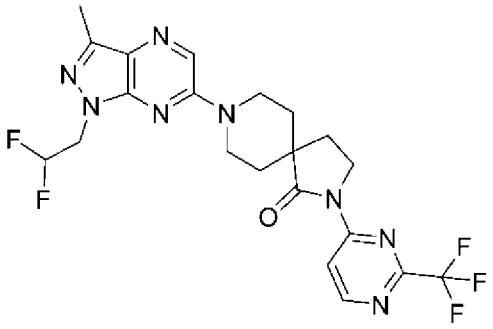
【2032】 步驟1：1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(359 mg，1.96 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg，44%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2033】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-**

1-酮：按照通用程序H，使用1-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(300 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【2034】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，266 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(65 mg，293 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(60 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.42 (dt, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (ddd, *J* = 14.9, 11.1, 4.1 Hz, 2H), 1.76 (dt, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 2H).MS *m/z*: 483.10 $[M+H]^+$。

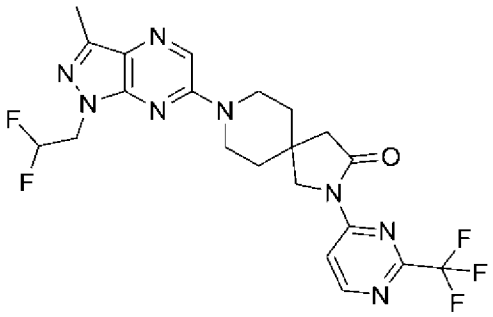
實例897：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【2035】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡

咁-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，265 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁(69 mg，292 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡咁-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(66.5 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.42 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.62 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.83 (td, *J* = 12.3, 10.9, 4.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H). MS *m/z*: 497.25 $[M+H]^+$。

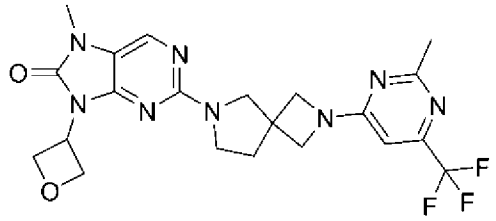
實例898：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2036】 8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁(69 mg，0.293 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁-6-基)-2-(2-(三

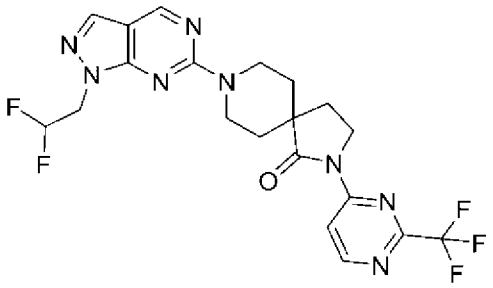
氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(77.2 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.63 - 6.23 (m, 1H), 4.80 - 4.43 (m, 2H), 4.03 (dt, J = 13.9, 4.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.17 (m, 4H). MS m/z: 497.2 $[M+H]^+$。

實例899：7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



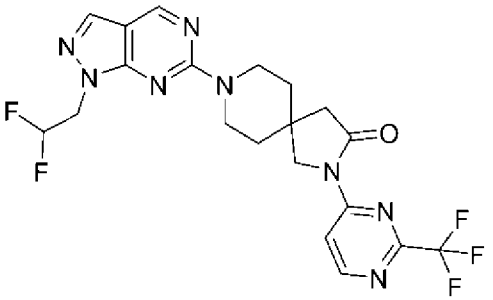
【2037】步驟1：7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮：按照通用程序I，使用2-氯-7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(100 mg，0.416 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(124 mg，0.458 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(24.6 mg，12 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 2H), 4.84 - 4.68 (m, 2H), 4.11 (q, J = 9.3 Hz, 4H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 477.35 $[M+H]^+$。

實例900：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【2038】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(80 mg，0.20 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(48 mg，0.22 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(19 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.63 - 6.30 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 4H), 4.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H). MS *m/z*: 483.25 $[M+H]^+$。

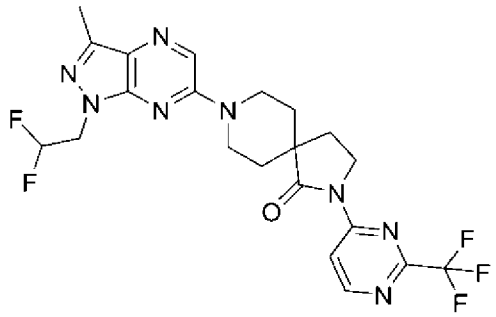
實例901：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2039】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧

啶(63.9 mg，0.293 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(52.3 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 - 8.84 (m, 2H), 8.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.6 Hz, 2H), 4.26 - 4.06 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 4H). MS *m/z*: 483.1 $[M+H]^+$。

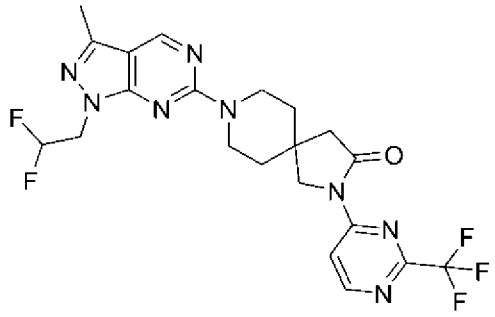
實例902：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【2040】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(120 mg，0.40 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(103 mg，0.44 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(72.3 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.53 - 6.10 (m, 1H), 5.47 - 4.28 (m, 4H), 3.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H),

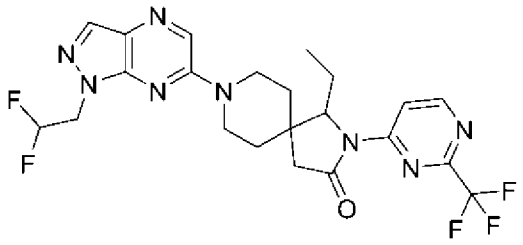
2.04 - 1.02 (m, 4H). MS *m/z*: 497.15 $[M+H]^+$。

實例903：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



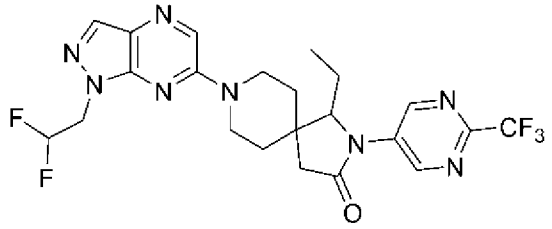
【2041】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(120 mg，0.40 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(103 mg，0.44 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(68.6 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.19 (m, 1H), 4.57 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.69 - 3.33 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 - 0.68 (m, 4H). MS *m/z*:497.1 $[M+H]^+$。

實例904：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2042】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(75 mg，0.228 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(59.9 mg，0.274 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 40.5, 13.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 511.1 $[M+H]^+$。

實例905：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



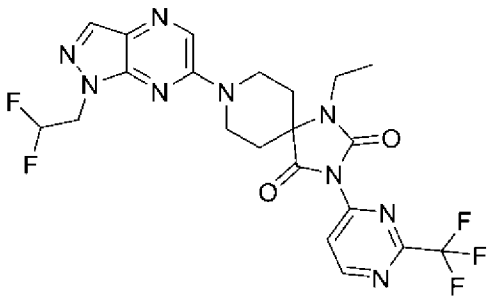
【2043】 步驟1：1-乙基-3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用1-乙基-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.425 mmol，1當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(193 mg，0.85 mmol，2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-乙基-3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-

二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(104 mg，57 %)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【2044】 **步驟2：1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(104 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【2045】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.24 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉(63.9 mg，0.29 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-[1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基]-1-乙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(26.4 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.68 - 6.21 (m, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.57 (m, 6H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 511.2 $[M+H]^+$。

實例906：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



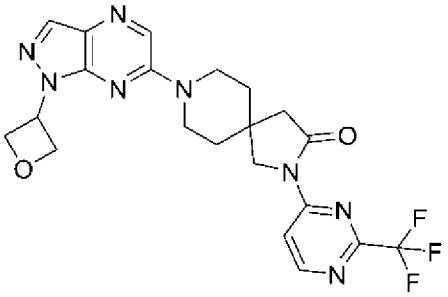
【2046】 步驟1：2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(170 mg，0.931 mmol，1當量)及2,4-二側氧基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.117 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，38%)。MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。

【2047】 **步驟2：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.241 mmol，1當量)及碘乙烷(45 mg，0.29 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，84%)。MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$。

【2048】 **步驟3：1-乙基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(95 mg，0.214 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg)。MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$。

【2049】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用1-乙基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(70 mg，0.204 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(53.48 mg，0.245 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 4H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 1.16 (t, 3H). MS *m/z*: 526.2 $[M+H]^+$。

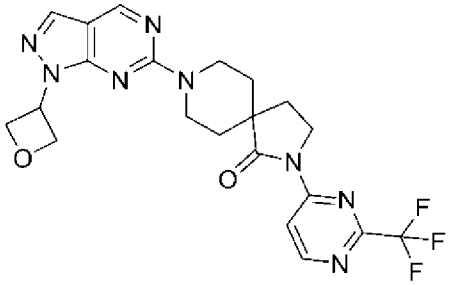
實例907：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2050】 8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]嘧啶(62 mg，0.293 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(63.6 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz,

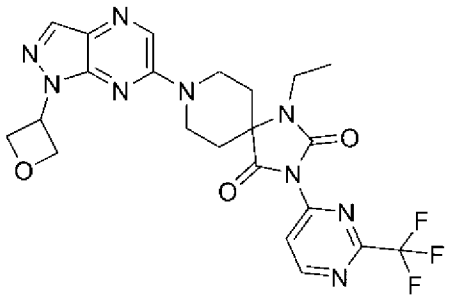
DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.40 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 14.9, 3.8 Hz, 4H), 4.20 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.70 (d, J = 4.8 Hz, 4H). MS m/z: 475.2 $[M+H]^+$。

實例908：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



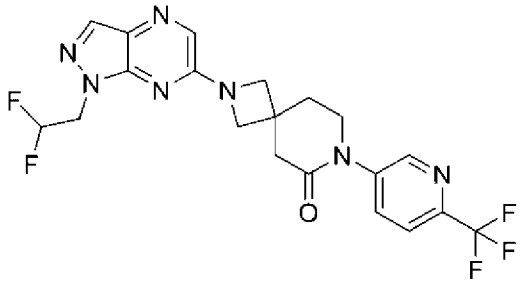
【2051】 8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽(80 mg，0.266 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(62 mg，0.293 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(44.9 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.36 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 5.99 - 5.80 (m, 1H), 5.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.00 - 4.86 (m, 2H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.04 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H). MS m/z: 475.25 $[M+H]^+$。

實例909：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【2052】 1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(70 mg，0.204 mmol，1當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(51.7 mg，0.245 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.99 - 5.88 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 518.1 $[M+H]^+$。

實例910：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮



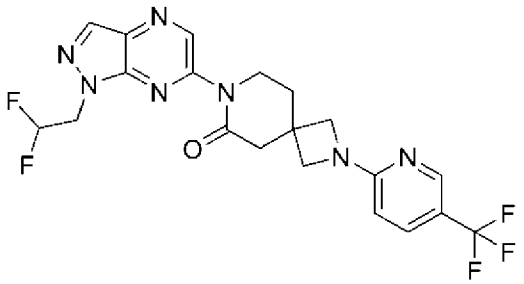
【2053】 步驟1：2-二苯甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序K，使用2-二苯甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]

壬-6-酮(210 mg，0.686 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(125 mg，0.755 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-二苯甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(110 mg，35%)。MS *m/z*: 452[M+H]$^+$。

【2054】 **步驟2：7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮**：按照通用程序U，使用2-二苯甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(110 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到產物7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(60 mg，86%)。MS *m/z*: 286 [M+H]$^+$。

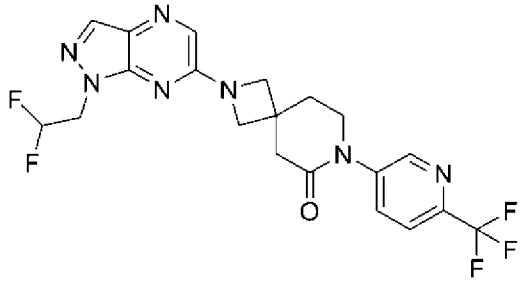
【2055】 **步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮**：按照通用程序I，使用7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(60 mg，0.211 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50.5 mg，0.232 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(37.9 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.6 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 468.15 [M+H]$^+$。

實例911：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮



【2056】 步驟1：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序I，使用2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(50 mg，0.229 mmol，1.0當量)及7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(78 mg，0.275 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(19 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 2H), 4.98 - 4.84 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 4H), 3.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H).MS *m/z*: 468.05 $[M+H]^+$。

實例912：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮



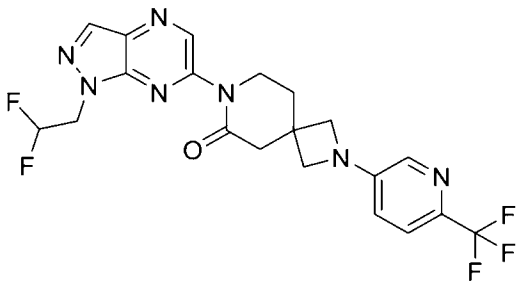
【2057】 步驟1：2-二苯甲基-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序K，使用2-二苯甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(210 mg，0.686 mmol，1.0當量)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(125

mg，0.755 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-二苯甲基-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(110 mg，35%)。MS *m/z*: 452[M+H]$^+$。

【2058】 **步驟2：7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮**：按照通用程序U，使用2-二苯甲基-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(110 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到產物7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(60 mg，86%)。MS *m/z*: 286 [M+H]$^+$。

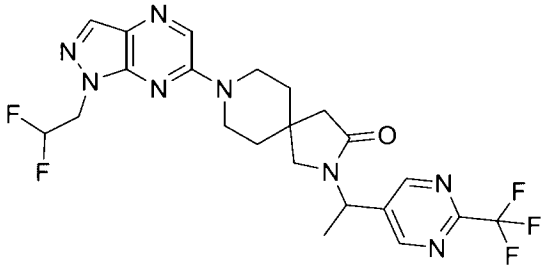
【2059】 **步驟3：2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮**：按照通用程序I，使用7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(60 mg，0.211 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50.5 mg，0.232 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(23.6 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 468.15 [M+H]$^+$。

實例913：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮



【2060】 步驟1：7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮：按照通用程序I，使用5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(50 mg，0.275 mmol，1.0當量)及7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(89 mg，0.275 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-6-酮(27 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.53 (tt, *J* = 54.5, 3.6 Hz, 1H), 4.91 (td, *J* = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).MS *m/z*: 468.05 $[M+H]^+$。

實例914：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2061】 步驟1：1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-醇：在0℃下，向1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(1 g，5.24 mmol，1.0當量)於THF (7.5

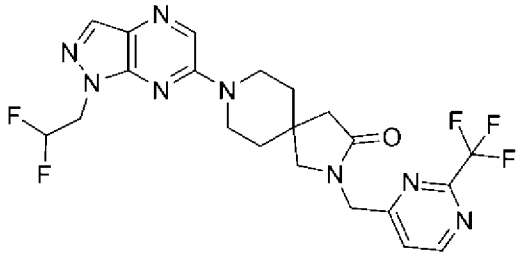
mL)中之溶液中逐份添加$LiBH_4$ (483 mg，21 mmol，4.0當量)。在0℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅。所得混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc = 1/1溶離，得到呈無色油狀之1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-醇(560 mg，55%)。MS *m/z*: 193 $[M+H]^+$。

【2062】 **步驟2：甲磺酸1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙酯**：按照通用程序R，使用1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-醇(560 mg，2.91 mmol，1.0當量)及甲磺酸酐(545 mg，3.11 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之甲磺酸1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙酯(460 mg，58%)。MS *m/z*: 271 $[M+H]^+$。

【2063】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序E，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(150 mg，0.443 mmol，1.2當量)及甲磺酸1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙酯(100 mg，0.369 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(10.6 mg，4%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.58 (d,

J = 7.2 Hz, 5H). MS *m/z*: 511.2 $[M+H]^+$。

實例915：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2064】 步驟1：(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇：按照通用程序X，使用4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(200 mg，1.09 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(700 mg，2.18 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇(150 mg，78%)。MS *m/z*: 179 $[M+H]^+$。

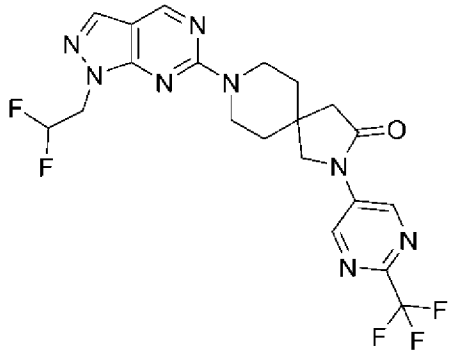
【2065】 **步驟2：甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯**：按照通用程序R，使用(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲醇(150 mg，0.843 mmol，1.0當量)及MsCl (96 mg，0.843 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯(80 mg，37%)。MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$。

【2066】 **步驟3：3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序E，使用甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲酯(80 mg，0.312 mmol，1.0當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，0.312 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，78%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

【2067】 **步驟4：2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【2068】 **步驟5：1-(3,5-二氟苯甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg，0.191 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉(41 mg，0.191 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(31 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 4H), 3.88 - 3.68 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 497.15 $[M+H]^+$。

實例916：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



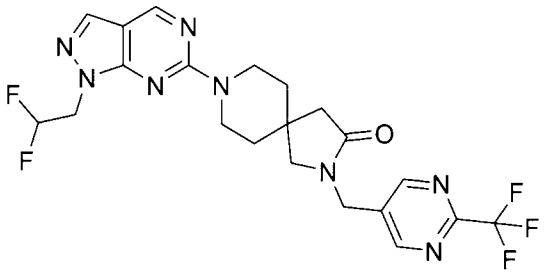
【2069】 步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.588 mmol，1.00當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(134 mg，0.588 mmol，1.00當量)作為起始材料，Xphos Pd G3 (49.8 mg，0.059 mmol，0.10當量)作為催化劑，得到呈淺黃色油狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，63.6%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2070】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.374 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(110 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【2071】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(110 mg，0.365 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(80.0 mg，0.365 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(72.8 mg，41.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.36 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.71 (t, 4H). MS *m/z*: 483.25 $[M+H]^+$。

實例917：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



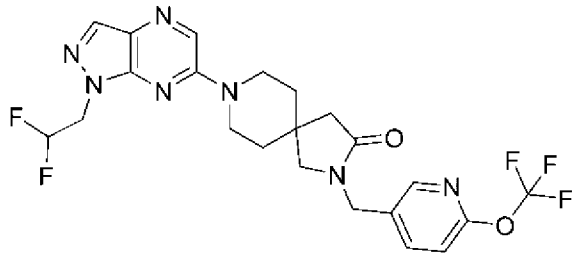
【2072】 步驟1：3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.94 mmol，1.0當量)及5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.04 g，4.33 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，25%)。MS *m/z*: 415[M+H]$^+$。

【2073】 **步驟2：2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 315 [M+H]$^+$。

【2074】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.254 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(61 mg，0.279 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(37.9 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.58 - 6.24 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.78

- 3.69 (m, 2H), 3.32(s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.60 (s, 4H). MS *m/z*: 497.15 $[M+H]^+$。

實例918：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2075】步驟1：6-(三氟甲氧基)菸鹼酸甲酯：按照通用程序N，使用5-溴-2-(三氟甲氧基)吡啶(300 mg，1.24 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(三氟甲氧基)菸鹼酸甲酯(160 mg，57%)。MS *m/z*: 222 $[M+H]^+$。

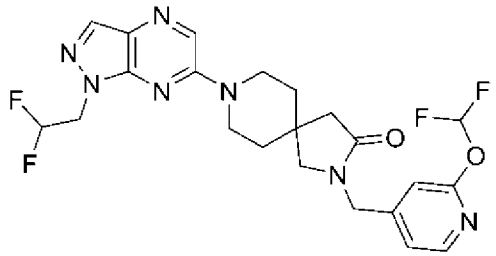
【2076】**步驟2：(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲醇：**按照通用程序O，使用6-(三氟甲氧基)菸鹼酸甲酯(160 mg，0.724 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲醇(120 mg，85%)。MS *m/z*: 194 $[M+H]^+$。

【2077】**步驟3：甲磺酸(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲酯：**按照通用程序R，使用(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲醇(120 mg，0.621 mmol，1.0當量)及Ms_2O (129 mg，0.745 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲酯(110 mg，65%)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【2078】**步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序E，使用甲磺酸(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲酯(89 mg，0.328

mmol，1.0當量)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(110 mg，0.328 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(51.8 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.41 (tt, 1H), 4.65 (td, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 4H). MS *m/z*: 512.10 $[M+H]^+$。

實例919：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2079】 步驟1：2-(二氟甲氧基)異菸鹼酸甲酯：按照通用程序N，使用4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(400 mg，0.45 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(二氟甲氧基)異菸鹼酸甲酯(320 mg，71%)。MS *m/z*: 203 $[M+H]^+$。

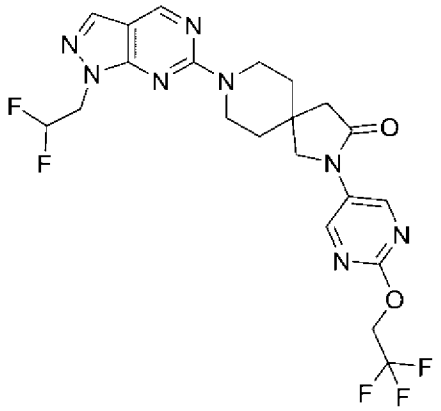
【2080】 **步驟2：(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲醇：**按照通用程序O，使用2-(二氟甲氧基)異菸鹼酸甲酯(320 mg，1.58 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲醇(276 mg，60%)。MS *m/z*: 176 $[M+H]^+$。

【2081】 **步驟3：甲磺酸(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲酯：**按照通用程序R，使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲醇(276 mg，1.58 mmol，1.0當

量)及MsCl (146 uL, 1.89 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲酯(100 mg，40%)。MS *m/z*: 254 $[M+H]^+$。

【2082】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序E，使用甲磺酸(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲酯(60 mg，0.237 mmol，1.0當量)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(79.7 mg，0.237 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(46.7 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 4H). MS *m/z*: 494.2 $[M+H]^+$。

實例920：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2083】 步驟1：5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：按照通用程序E，使用5-溴-2-氯嘧啶(300 mg，1.55 mmol，1.00當量)及2,2,2-三氟乙-1-

醇(156 mg，1.55 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(200 mg，50.1%)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

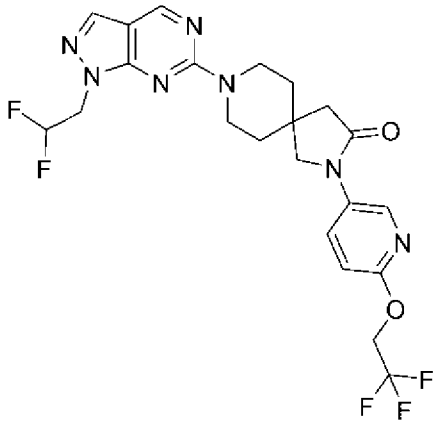
【2084】 **步驟2：3-側氧基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序Y，使用5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(200 mg，0.786 mmol，1.00當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(202 mg，0.786 mmol，1.00當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (72.2 mg，0.079 mmol，0.10當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(85.0 mg，25.1%)。MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$。

【2085】 **步驟3：2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(85.0 mg，0.197 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60 mg)。MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$。

【2086】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(60.0 mg，0.164 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(35.8 mg，0.164 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-

(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(45.3 mg，53.8%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt, 1H), 5.05 (q, 2H), 4.71 (td, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.58 (s, 2H), 1.76 (t, 4H). MS *m/z*: 513.25 $[M+H]^+$。

實例921：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



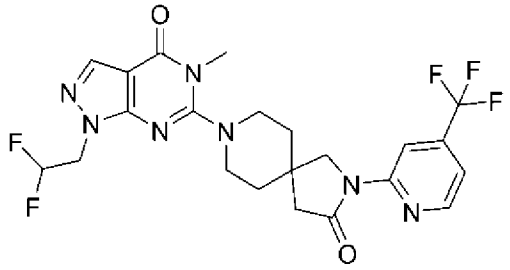
【2087】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.784 mmol，1.00當量)及5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(202 mg，0.784 mmol，1.00當量)作為起始材料，Ephos Pd G4 (72.0 mg，0.078 mmol，0.100 eq)、EPhos (41.9 mg，0.078 mmol，0.100 eq)作為催化劑，得到呈淺黃色油狀之3-側氧基-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，59.3%)。MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$。

【2088】 **步驟2：2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.465 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(6-

(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(150 mg)。MS *m/z*: 330 $[M+H]^+$

【2089】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(150 mg，0.455 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(99.5 mg，0.455 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28 mg，12.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.62 - 6.25 (m, 1H), 4.98 (q, 2H), 4.67 (td, 2H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.82 (dd, 6.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.69 (t, 4H). MS *m/z*: 512.3 $[M+H]^+$。

實例922：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



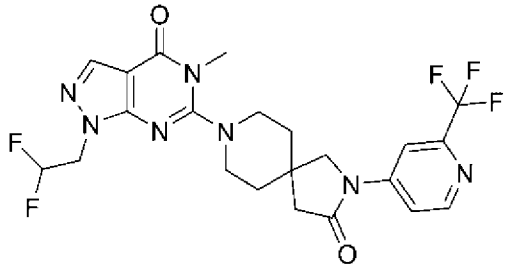
【2090】 步驟1：3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.63 mmol，1.0當量)及2-氟-4-(三氟甲基)吡啶(114 mg，0.693 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲

酸三級丁酯(110 mg，44%)。MS *m/z*: 400[M+H]$^+$。

【2091】 步驟2：2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 300 [M+H]$^+$。

【2092】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.268 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(73 mg，0.294 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(45.6 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.60 - 6.26 (m, 1H), 4.64 (td, *J* = 15.0, 4.0Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 4H). MS *m/z*: 512.2 [M+H]$^+$。

實例923：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

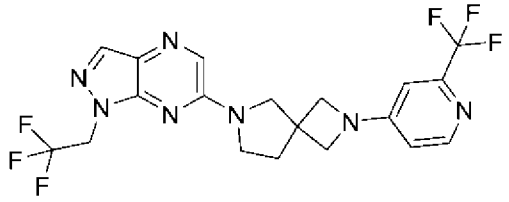


【2093】 步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.786 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(171.31 mg，0.943 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg，35%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2094】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序H，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(110 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

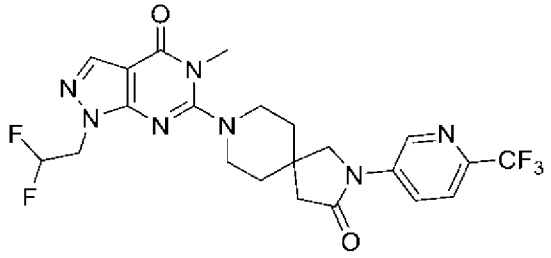
【2095】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.267 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(79 mg，0.320 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(69 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.66 (s, 2H), 1.81 (q, *J* = 5.9, 5.4 Hz, 4H).MS *m/z*: 512.20 $[M+H]^+$。

實例924：6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【2096】按照通用程序A，得到呈無色油狀之所需產物(22 mg，71%)。MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$。

實例925：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



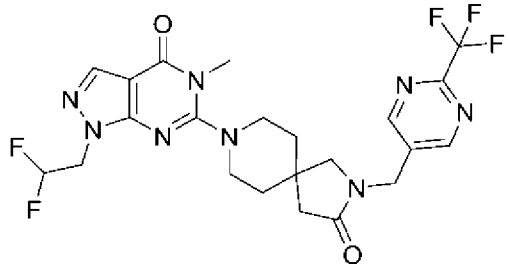
【2097】步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.93 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(710 mg，4.32 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(560 mg，30%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2098】**步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(560 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(520 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2099】**步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-**

1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg，0.280 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(106 mg，0.354 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(73.7 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.59 - 8.32 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 30.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.70 - 6.23 (m, 1H), 4.63 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.01 - 1.08 (m, 4H). MS *m/z*: 512.1 $[M+H]^+$。

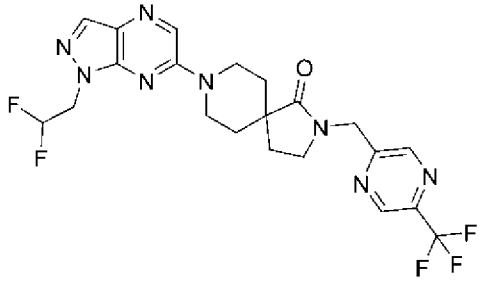
實例926：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

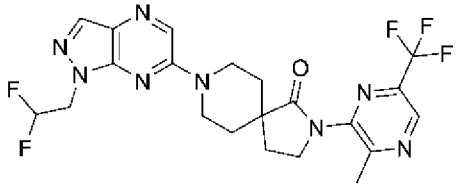


【2100】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(70 mg，0.223 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(60.9 mg，0.245 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-

(2,2-二氟乙基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(55.5 mg，40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.63 - 6.22 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.5 Hz, 4H), 3.40(s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 2.36 (s, 2H), 1.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H). MS *m/z*: 527.2 $[M+H]^+$。

實例927：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；實例928：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮





【2101】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(200 mg，1.05 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(229 mg，1.05 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(300 mg，85%)。MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$。

【2102】 **步驟2：(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲醇**：按照通用程序X，使用2-氯-5-(三氟甲基)吡啡(500 mg，2.75 mmol，1.0當量)及(三丁基錫烷基)甲醇(1.06 g，3.30 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲醇(300 mg，61%)。MS *m/z*: 179 $[M+H]^+$。

【2103】 **步驟3：甲磺酸(5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲酯：**按照通用程序R，使用(5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲醇(300 mg，1.68 mmol, 1.0當量)及Ms_2O (323 mg，1.85 mmol，1.10當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之甲磺酸(5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲酯(150 mg，35%)。MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$。

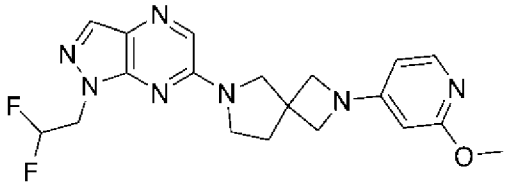
【2104】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：**在N_2氛圍下，在0℃下，向8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(98.4 mg，0.293 mmol，1.0當量)及NaH (60% *w/w*，35.2 mg，0.879 mmol，3.0當量)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加含甲磺酸(5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲酯(150 mg，0.586 mmol，2.0當量)之THF (1 mL)。使所得混合物升溫至室溫，且攪拌2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。混合物用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾，蒸發且藉由Combi-Flash純化，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡咔-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(9.5 mg，6.5%)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(20 mg，13.8%)。

【2105】 8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37

(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.26 (tt, *J* = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 2H), 4.48 (dt, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.41 (ddd, *J* = 14.0, 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H). MS *m/z*: 497.10 $[M+H]^+$。

【2106】 8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(3-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, *J* = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.35 (dt, *J* = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 13.5, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.78 (dt, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 2H). MS *m/z*: 497.20 $[M+H]^+$。

實例929：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶

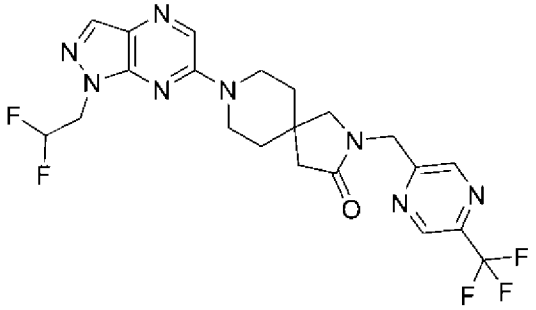


【2107】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序H，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

【2108】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶**：按照通用程序I，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(150

mg，0.59 mmol，1.0當量)及4-氟-2-甲氧基吡啶(154 mg，0.71 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(130 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.14 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 5H). MS *m/z*: 402.1 $[M+H]^+$。

實例930：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2109】步驟1：8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮：按照通用程序E，使用甲磺酸(5-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲酯(100 mg，0.39 mmol)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(131 mg，0.39 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(17 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.63 - 6.24 (m, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 4H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 2.40 - 2.36 (m,

2H), 1.71 – 1.65 (m, 4H). MS *m/z*: 497.2 [M+H]⁺。

實例931：3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



。

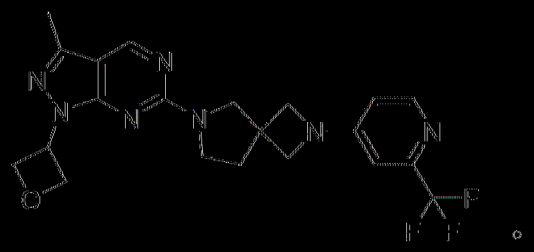
[2110] 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(500 mg，2.36 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(531 mg，2.36 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(750 mg，89%)。MS *m/z*: 358 [M+H]⁺。

[2111] 步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(750 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(750 mg)。MS *m/z*: 258 [M+H]⁺。

[2112] 步驟3：3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(50 mg，223 μmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(85.6 mg，335 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(35.7 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.81 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 2H), 4.04 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 446.15 [M+H]$^+$。

實例932：3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



。

[2113] 步驟1：3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(50 mg，223 μmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(85.6 mg，335 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(37.5 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (br, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H). MS m/z: 446.15 [M+H]$^+$。

實例933：(*S*)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶

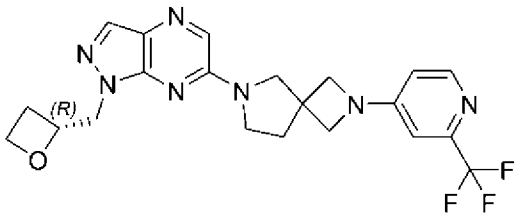


。

[2114] 步驟1：(*S*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序C，使用(*S*)-氧雜環丁-2-基甲醇(200 mg，2.27 mmol，1.0當量)及6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(526 mg，3.41 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(300 mg，59%)。MS *m/z*: 225 [M+H]$^+$。

[2115] 步驟2：(*S*)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序I，使用(*S*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，445 μmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(172 mg，667 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之(S)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(118 mg，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 3H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 446.3 [M+H]$^+$。

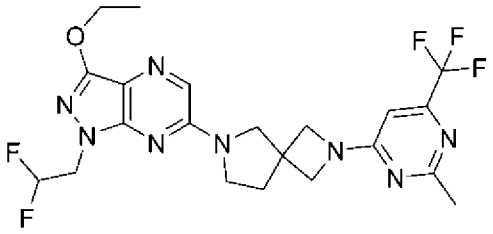
實例934：(*R*)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



【2116】 步驟1：(*R*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序C，使用(R)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(60 mg，0.68 mmol，1.0當量)及6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(148 mg，0.68 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*R*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，65%)。MS *m/z*: 225 $[M+H]^+$。

【2117】 **步驟2：(*R*)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用(*R*)-6-氯-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，0.27 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(89 mg，0.35 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(氧雜環丁-2-基甲基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(50 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 3H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 446.15 $[M+H]^+$。

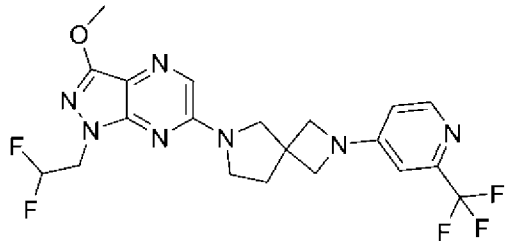
實例935：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2118】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0404 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(167 mg，0.485 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，43%)。MS *m/z*: 581[M+H]$^+$。

【2119】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.345 mmol，2.0當量)及EtOH (16 mg，0.208 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(56.9 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.37 (tt, *J* = 55.0, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.35 [M+H]$^+$。

實例936：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2120】 步驟1：6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序V，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(300 mg，1.93 mmol，1.0當量)作為起始材料，NIS (334 mg，1.93 mol，1.0當量)作為試劑，得到呈黃色固體狀之6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(480 mg，88%)。MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$。

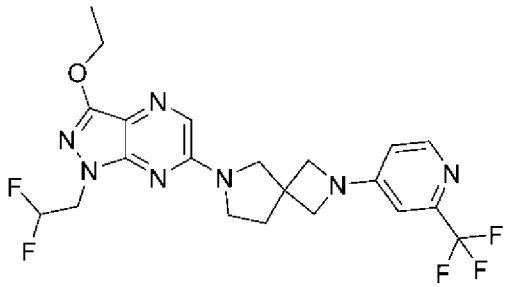
【2121】 **步驟2：3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序I，使用6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(480 mg，1.71 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(440 mg，1.71 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(145 mg，17%)。MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

【2122】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(145 mg，0.289 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(61.9 mg，0.289 mol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，61%)。MS *m/z*: 566 $[M+H]^+$。

【2123】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，0.177mol)及甲醇(100 mg，0.167 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(17.6 mg，21%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.10 (m, 2H), 4.50 (td, J = 14.6, 3.9 Hz, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 2H). MS *m/z*: 470.15 $[M+H]^+$。

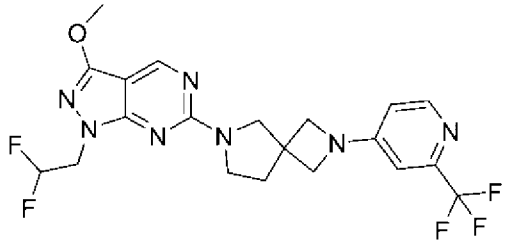
實例937：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2124】 1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(50 mg，0.088 mmol，1當量)及乙醇(0.5mL, 8.67 mmol，48當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-

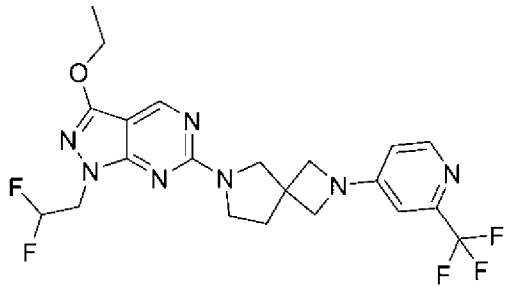
二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(18.1 mg，42%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.14 (m, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 484.15 $[M+H]^+$。

實例938：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2125】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(55 mg，0.1 mmol，1當量)及MeOH (6.24 mg，0.19 mmol，2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(8.9 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63 - 6.49 (m, 1H), 6.41 - 6.22 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 470.15 $[M+H]^+$。

實例939：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



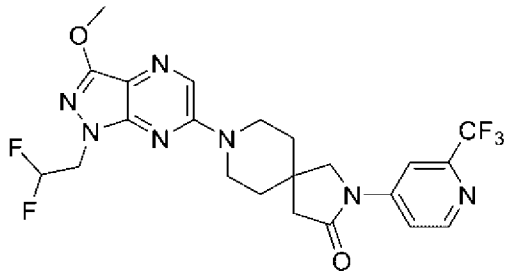
【2126】 步驟1：3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序I，使用6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(150 mg，0.535 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(138 mg，0.535 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(158 mg，59%)。MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

【2127】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(160 mg，0.32 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(68.3 mg，0.32 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(130 mg，72%)。MS *m/z*: 566 $[M+H]^+$。

【2128】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(55 mg，0.097 mmol，1.0當量)及EtOH (8.96 mg，0.194 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(13.6 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 6.53 - 6.22 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 11.3 Hz, 4H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 20.9 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 484.2 $[M+H]^+$。

實例940：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2129】步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg，1.376 mmol，1當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(373 mg，1.651 mmol，1.2當量)作為起始材料，RuPhos Pd G3 (115 mg，0.138 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(370 mg，67%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2130】**步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-

2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(370 mg，0.926 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2131】 步驟3：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，0.334 mmol，1當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(146 mg，0.401 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，52%)。MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$。

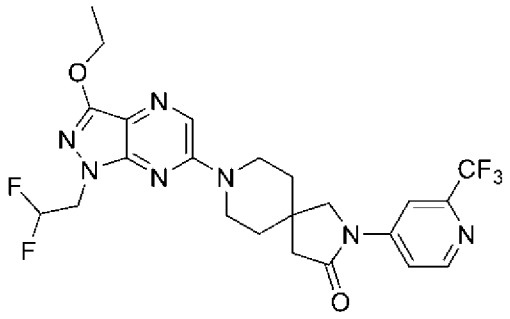
【2132】 步驟4：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，0.191 mmol，1當量)及MeOH (18.4 mg，0.573 mmol，3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(90 mg，88%)。MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$。

【2133】 步驟5：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(44 mg，0.083 mmol，1

當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(35 mg，97%)。MS *m/z*: 447.4 $[M+H]^+$。

【2134】 步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(35 mg，0.078 mmol，1當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(20.1 mg，0.094 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(15 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.2 Hz, 1H), 6.39 (tt, 1H), 4.52 (td, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 4H). MS *m/z*: 512.25 $[M+H]^+$。

實例941：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2135】 步驟1：8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-

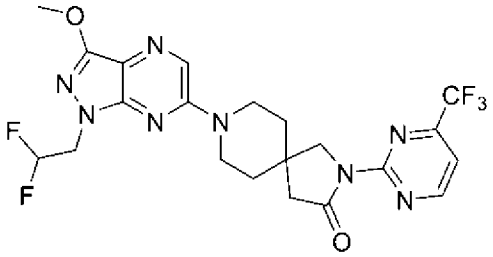
酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，0.159 mmol，1當量)及EtOH (6.13 mg，0.191 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，88%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2136】 **步驟2：8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，0.183 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(85 mg，97%)。MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

【2137】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(85 mg，0.184 mmol，1當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(47.3 mg，0.221 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 6.36 (tt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.0

Hz, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 526.15 $[M+H]^+$。

實例942：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2138】 步驟1：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(400 mg，2.58 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(942 mg，2.58 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(750 mg，60%)。MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$。

【2139】 **步驟2：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(370 mg，0.766 mmol，1.0當量)及MeOH (26 mg，0.766 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，14%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2140】 **步驟3：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-**

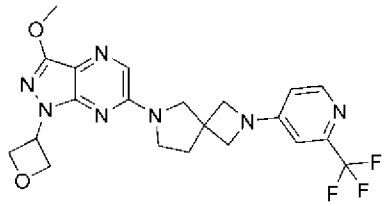
酮：按照通用程序Y，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，0.103 mmol，1.0當量)及2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶(20 mg，0.103 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (8.75 mg，0.01 mmol，0.01當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，56%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2141】 **步驟4：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，0.056 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20 mg，80%)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2142】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20.0 mg，0.045 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(28.7 mg，0.134 μmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(4.5 mg，20%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.02 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.19 (tt, 1H), 4.50 (td, *J* = 13.3, 4.5

Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (d, *J* = 22.3 Hz, 4H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.28 (s, 2H). MS *m/z*: 513.10 $[M+H]^+$。

實例943：3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



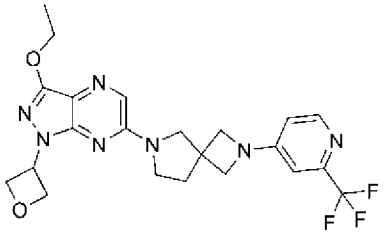
【2143】 步驟1：3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序J，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(210 mg，0.358 mmol，1.0當量)及2-甲基丙-2-醇鈉(103 mg，1.07 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(150 mg，85%)。MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$。

【2144】 **步驟2：3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序H，使用3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(150 mg)作為起始材料，得到粗產物3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80 mg)。MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【2145】 **步驟3：3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序K，使用3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-

6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(40 mg，0.099 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(30.5 mg，0.149 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(6.1 mg，12%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.00 - 4.96 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 462.1 $[M+H]^+$。

實例944：3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



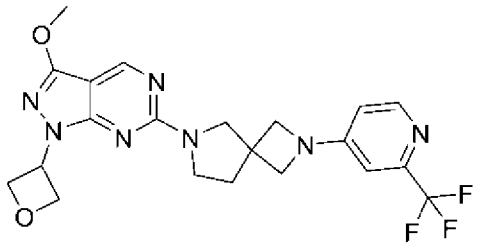
【2146】步驟1：3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序J，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(150 mg，0.256 mmol，1.0當量)及2-甲基丙-2-醇鈉(73.8 mg，0.768 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，77%)。MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$。

【2147】**步驟2：3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序H，使用3-乙氧

基-1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，0.198 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(80 mg)。MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$。

【2148】 步驟3：3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序K，使用3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(40 mg，0.095 mmol，1.0當量)及3-碘氧雜環丁烷(26.3 mg，0.143 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(10.7 mg，23%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.90 - 4.85 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 476.1 $[M+H]^+$。

實例945：3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2149】 步驟1：6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-

d]嘧啶：在室溫下，在空氣氛圍下，攪拌6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(700 mg，2.50 mmol，1.0當量)、TsOH (43.0 mg，0.25 mmol，0.1當量)及DHP (420 mg，4.99 mmol，2.0當量)於DCM (3 mL)中之溶液2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色油狀之6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(510 mg，56%)。MS *m/z*: 365 [M +H]$^+$。

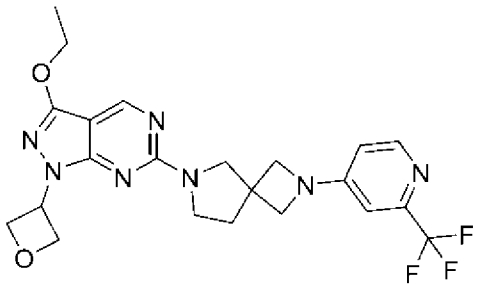
【2150】 **步驟2：3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(500 mg，1.37 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(353 mg，1.37 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(600 mg，75%)。MS *m/z*: 586 [M +H]$^+$。

【2151】 **步驟3：3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序J，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(350 mg，0.598 mmol，1.0當量)及MeOH (38 mg，1.2 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(230 mg，78%)。*m/z*: 490 [M +H]$^+$。

【2152】 **步驟4：3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序M，使用-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(230 mg，0.470 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(170 mg，89%)。MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【2153】 **步驟5：3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(60 mg，0.148 mmol，1.0當量)及3-碘氧雜環丁烷(29.9 mg，0.163 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(40.5 mg，59%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ8.64 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 1H), 5.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (q, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 462.15 $[M+H]^+$。

實例946：3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



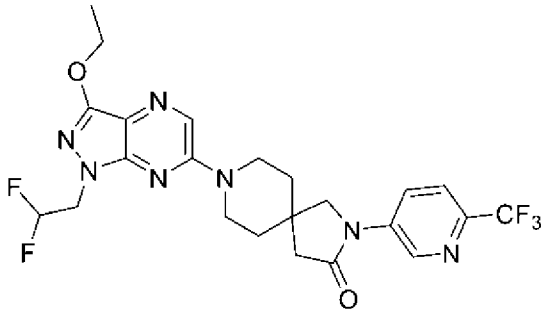
【2154】 步驟1：3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序J，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，0.512 mmol，1.0當量)及EtOH (47.2 mg，1.02 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(180 mg，34%)。MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$。

【2155】 **步驟2：3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序M，使用3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(220 mg，0.437 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(150 mg，82%)。MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$。

【2156】 **步驟3：3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用3-乙氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(75 mg，0.179 mmol，1.0當量)及3-碘氧雜環丁烷(39.5 mg，0.215 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(26.8 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz,

1H), 6.37 (dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 476.15 $[M+H]^+$。

實例947：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



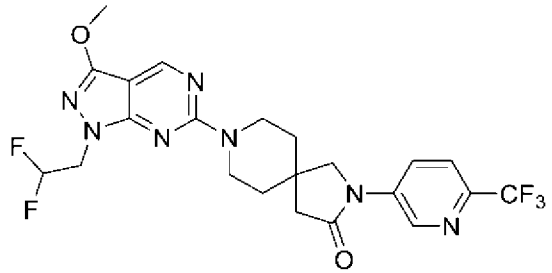
【2157】步驟1：8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(240 mg，0.383 mmol，1.0當量)及EtOH (35 mg，0.761 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(60 mg，29%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2158】**步驟2：8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(50 mg，0.092 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]

吡咔-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，95%)。MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

【2159】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(30 mg，0.065 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(15.3 mg，0.072 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咔-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(15.8 mg，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.27 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.41 (tt, 1H), 4.5 (td, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 526.15$[M+H]^+$。

實例948：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2160】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1000 mg，3.92 mmol，1.00當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(781 mg，4.71 mmol，1.20當量)作為起始材料，得到呈

淺黃色油狀之3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(900 mg，57.4%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2161】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(900 mg，2.25 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(800 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$

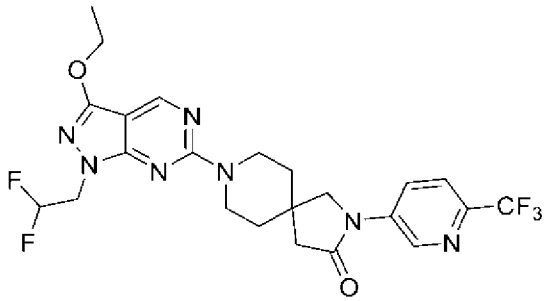
【2162】 **步驟3：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(400 mg，1.33 mmol，1.00當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(583 mg，1.60 mmol，1.20當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(350 mg，41.8%)。MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$。

【2163】 **步驟4：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(350 mg，0.557 mmol，1.00當量)及MeOH (0.2 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(130 mg，43.9%)。MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$。

【2164】 **步驟5：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(130 mg，0.244 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(70 mg，63.9%)。MS *m/z*:448 $[M+H]^+$

【2165】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮40 mg，0.089 mmol，1.00當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(21.1 mg，0.098 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(19.0 mg，41.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.05 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.49 (td, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 - 3.72 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.69 (t, 4H). MS *m/z*: 512.15 $[M+H]^+$。

實例949：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



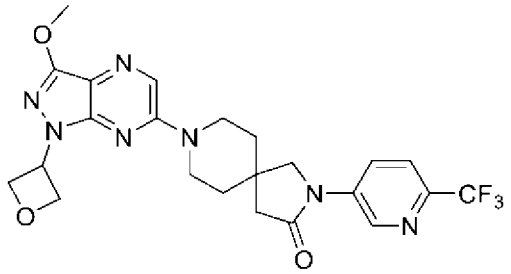
【2166】 步驟1：8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(150 mg，0.239 mmol，1.00當量)及EtOH (0.2 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，61.3%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2167】 **步驟2：8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.147 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，59.2%)。MS *m/z*:462 $[M+H]^+$

【2168】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-乙氧基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮40 mg，0.087 mmol，1.00當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(20.5 mg，0.095 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(22.5 mg，49.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.05 (d, 1H), 8.68 (d,

1H), 8.39 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.54 - 6.17 (m, 1H), 4.72 - 4.42 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 2.63 (d, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.38 (t, 3H). MS *m/z*: 526.15 $[M+H]^+$。

實例950：8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

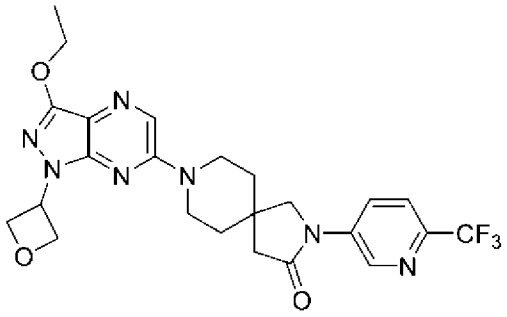


【2169】步驟1：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(200 mg，0.177 mmol，1.0當量)及MeOH (0.1 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(67 mg，40%)。MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$。

【2170】**步驟2：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(67 mg，0.126 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，71%)。MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$。

【2171】 **步驟3：8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(42 mg，0.094 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(38.7 mg，0.188 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20.7 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.85 - 5.73 (m, 1H), 5.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.95 - 4.81 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.74 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 504.1 $[M+H]^+$。

實例951：8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2172】 步驟1：3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，1.57 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(427 mg，1.9 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸三級丁酯(435 mg，70%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2173】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(435 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(320 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2174】 **步驟3：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(320 mg，1.07 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(477 mg，1.28 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(600 mg，90%)。MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$。

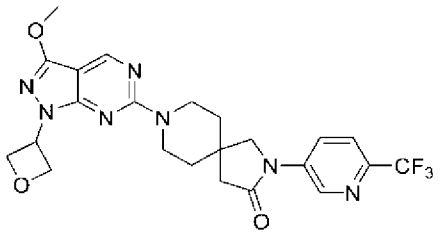
【2175】 **步驟4：8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(300 mg，414 μmol，1.0當量)及EtOH (0.1 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(150 mg，58%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2176】 **步驟5：8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-**

(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序M，使用8-(3-乙氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(150 mg，414 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(125 mg，65%)。MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

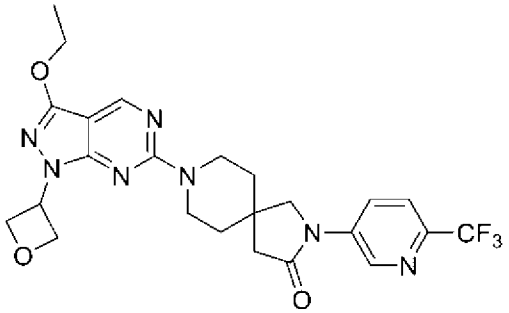
【2177】 **步驟6：8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(125 mg，271 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(112 mg，542 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(54.9 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.89 (dd, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 14.5 Hz, 4H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 518.19 $[M+H]^+$。

實例952：8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2178】 步驟1：8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，0.089 mmol，1.00當量)及3-碘氧雜環丁烷(18.1 mg，0.098 mmol，1.10當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(2.2 mg，27.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.05 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 5.90 - 5.69 (m, 1H), 5.01 (t, 2H), 4.90 (dd, 2H), 4.03 (s, 5H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.69 (t, 4H). MS *m/z*: 504.15 $[M+H]^+$。

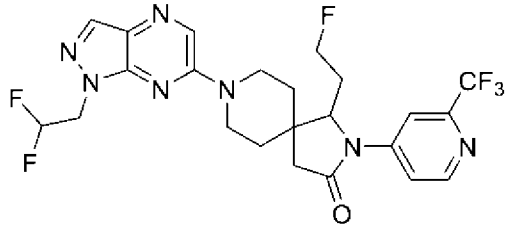
實例953：8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2179】 步驟1：8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序K，使用8-(3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲

基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，0.087 mmol，1.0當量)及3-碘氧雜環丁烷(19.7 mg，0.096 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-乙氧基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(17.2 mg，38%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 4H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 518.1 $[M+H]^+$。

實例954：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-氟乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

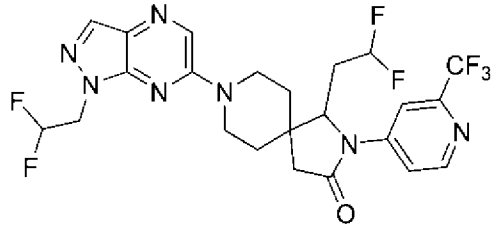


【2180】步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-羥基乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序Q，使用2-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-基)乙醛(60 mg，0.114 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-羥基乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(45 mg，75%)。MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$。

【2181】步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-

1-(2-氟乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序AD，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-羥基乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(45 mg，0.086 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-1-(2-氟乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20.9 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 54.9, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.17 (m, 5H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H). MS *m/z*: 528.05 $[M+H]^+$。

實例955：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2182】 步驟1：2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯：按照通用程序Z，使用1-苯甲基哌啶-4-酮(10 g，52.9 mmol，1.0當量)及2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(11.9 mg，52.9 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯(10 g，73%)。MS *m/z*: 260 $[M+H]^+$。

【2183】 步驟2：2-(4-(2-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-硝基乙基)-1-苯

甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯：在60℃下攪拌2-(1-苯甲基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯(3 g，11.5 mmol，1.0當量)、TBAF (55.7 mL，55.6 mmol，5當量)及2-(2-硝基乙基)-1,3-二氧雜環戊烷(3.39 g，23 mmol，2.0當量)於THF (100 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (200 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度，40 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之2-(4-(2-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-硝基乙基)-1-苯甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯(1.2 g，25%)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

【2184】 步驟3：1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：在80℃下，在氫氣氛圍下，攪拌2-(4-(2-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-硝基乙基)-1-苯甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯(1.2 g，2.95 mmol，1.0當量)及Pd/C (120 mg)於CF_3CH_2OH (10 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。粗產物(0.65 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$。

【2185】 步驟4：1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(0.65 g，2.69 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(647 mg，2.96 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(700 mg，61%)。MS *m/z*: 423 $[M+H]^+$。

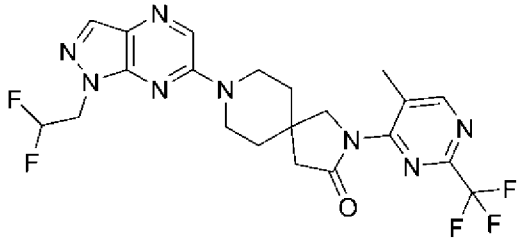
【2186】 **步驟5：1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序Y，使用1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(700 mg，1.65 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(558 mg，2.48 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(600 mg，64%)。MS *m/z*: 568 $[M+H]^+$。

【2187】 **步驟6：2-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-基)乙醛**：在60℃下攪拌1-((1,3-二氧雜環戊-2-基)甲基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(600 mg，1.06 mmol，1.0當量)及TsOH (182 mg，1.06 mmol，1.0當量)於丙酮(10 mL)/H_2O (5 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-基)乙醛(100 mg，18%)。MS *m/z*: 524 $[M+H]^+$。

【2188】 **步驟7：1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序AD，使用2-(8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-基)乙醛(100 mg，0.176 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀

之1-(2,2-二氟乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20.8 mg，22%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 5.89 (m, 2H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (t, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.61 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H). MS *m/z*: 546.1 $[M+H]^+$。

實例956：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

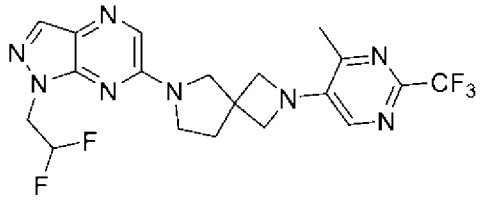


【2189】 步驟1：2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序H，使用2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【2190】 **步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-[5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.255 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡

咁(66.76 mg，0.306 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁-6-基)-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(91.5 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.96 (dt, *J* = 13.9, 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (dt, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H).MS *m/z*: 497.15 $[M+H]^+$。

實例957：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡咁



【2191】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.942 mmol，1.00當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(214 mg，0.942 mmol，1.0當量)作為起始材料，Xphos (63.3 mg，0.094 mmol，0.100當量)及Xphos Pd G3 (79.7 mg，0.094 mmol，0.100當量)作為催化劑，得到呈淺黃色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(250 mg，74.2%)。MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$。

【2192】 **步驟2：2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：**按照通用程序V，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(250 mg，0.572 mmol，1.00當量)作為起始材料，NBS (102 mg，0.572 μmol，1.0當量)作為試劑，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(110 mg，36.1%)。MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$。

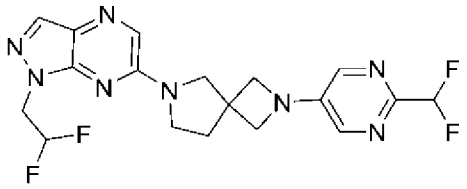
【2193】 步驟3：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序L，使用2-(4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(110 mg，0.251 mmol，1.00當量)及甲基硼酸(75.3 mg，1.26 mmol，5.00當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，85.4%)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

【2194】 步驟4：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，0.214, 1.00當量)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(65.0 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【2195】 步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(65.0 mg，0.239 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(52.2 mg，0.239 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(20.0 mg，17.1%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.13 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.67 - 6.26 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (d, 2H). MS *m/z*: 455.1 $[M+H]^+$。

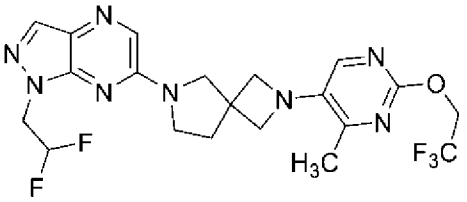
實例958：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2196】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序Y，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(50 mg，170 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(二氟甲基)嘧啶(71 mg，340 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(12.8 mg，18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.06 (m, 4H), 7.06 - 6.19 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 423.15 $[M+H]^+$。

實例959：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2197】 步驟1：5-溴-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：按照通用程序E，使用5-溴-2-氯-4-甲基嘧啶(250 mg，1.21 mmol，1.0當量)及三氟乙醇(145 mg，1.45 mmol，1.20當量)及NaH (96.4 mg，2.41 mmol，2當量，60%)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-溴-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(100 mg，30%)。MS *m/z*: 271 $[M+H]^+$。

【2198】 **步驟2：2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二**

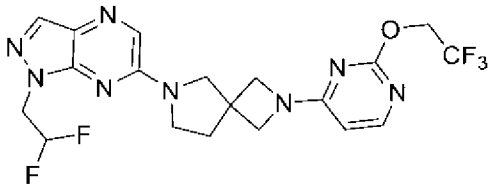
氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用5-溴-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(100 mg，0.369 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(94.0 mg，0.443 mmol，1.2當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (62.5 mg，0.0740 mmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，62%)。MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$。

【2199】 **步驟3：2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-[4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

【2200】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg，0.264 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(70 mg，0.316 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(44 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.60 - 6.32 (m, 1H), 4.92 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.69 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 5H). MS *m/z*: 485.10 $[M+H]^+$。

實例960：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-2,6-二

氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2201】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(225 mg，1.06 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(230 mg，1.06 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(270 mg，65%)。MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

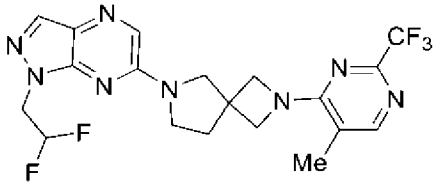
【2202】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序H，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(270 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(350 mg)。MS *m/z*: 295 $[M+H]^+$。

【2203】 **步驟3：6-(2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：**按照通用程序Y，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(350 mg，0.68 mmol，1.0當量)及4-溴-2-氯嘧啶(200 mg，1.02 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(110 mg，40%)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

【2204】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶**

-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序E，使用6-(2-(2-氯嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(55 mg，0.14 mmol，1.0當量)及CF_2CH_2OH(20 mg，0.2 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(30 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.46 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H). MS *m/z*: 471.1 $[M+H]^+$。

實例961：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2205】步驟1：2-(5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序W，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.558 mmol，1當量)作為起始材料，NBS (298.00 mg，1.674 mmol，3當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，71%)。MS *m/z*: 437 $[M+H]^+$。

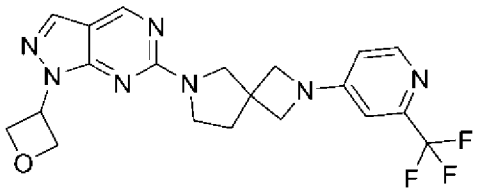
【2206】**步驟2：2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序L，使用2-[5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，0.343

mmol，1當量)及甲基硼酸(25 mg，0.412 mmol，1.2當量)作為起始材料，$Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg，0.034 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，78%)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

【2207】 步驟3：2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，0.269 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(70 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【2208】 步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(70 mg，0.257 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(67.4 mg，0.308 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40 mg，34%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 2H), 6.46 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.58-4.12(m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). MS *m/z*: 455.10 $[M+H]^+$。

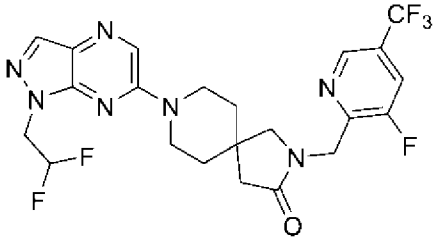
實例962：1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2209】 步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(150 mg，0.86 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(211 mg，1.02 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(70 mg，49%)。MS *m/z*: 211 $[M+H]^+$。

【2210】 **步驟2：1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：**按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(70 mg，0.322 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(103 mg，0.398 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(32.5 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 432.15 $[M+H]^+$。

實例963：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮

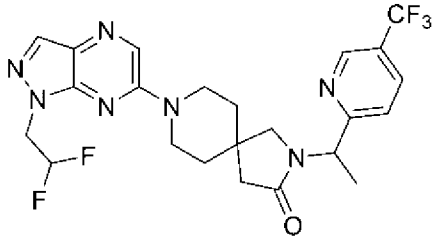


【2211】 步驟1：甲磺酸(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酯：在80℃下，在氬氣氛圍下，攪拌2-溴-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶(600 mg，2.45 mmol，1.00當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (284 mg，0.246 mmol，0.100當量)及(三丁基錫烷基)甲醇(1579 mg，4.91 mmol，2.00當量)於甲苯(6 mL)中之混合物16 h。在室溫下，向以上混合物中添加TEA (497 mg，4.91 mmol，2.00當量)及含甲磺酸酐(514 mg，2.95 mmol，1.20當量)之DCM (6 mL)。在室溫下再攪拌所得混合物2 h。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE=1/1溶離，得到呈白色固體狀之甲磺酸(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酯(60 mg，8.93%)。MS *m/z*: 274 $[M+H]^+$。

【2212】 **步驟2：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序E，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(75.0 mg，0.201 mmol，1.10當量)及甲磺酸(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酯(50.0 mg，0.183 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(26.2 mg，26.1%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 4H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.67 (t, 4H). MS *m/z*: 518.2 $[M+H]^+$。

實例964：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(5-(三

氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



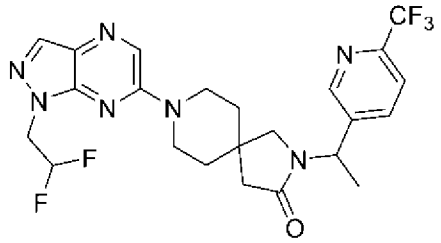
【2213】 步驟1：1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-醇：按照通用程序O，使用1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(500 mg，2.644 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-醇(320 mg，44%)。MS *m/z*: 192 $[M+H]^+$。

【2214】 **步驟2：甲磺酸1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酯：**按照通用程序R，使用1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醇(300 mg，3.13 mmol，1當量)及甲磺酸酐(410 mg，4.70 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之甲磺酸1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酯(120 mg，39%)。MS *m/z*: 270 $[M+H]^+$。

【2215】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序Y，使用甲磺酸1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酯(100 mg，0.371 mmol，1.0當量)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(124 mg，0.371 mmol，1.0當量)作為起始材料，xPhos (35.4 mg，0.074 mmol，0.2當量)、xPhos Pd G3 (31.4 mg，0.037 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(7.7 mg，3.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 - 7.84 (m, 2H), 7.61 - 7.32 (m, 1H), 6.40 - 6.08 (m, 1H), 5.54

(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.49 (m, 2H), 4.00 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.19 (m, 2H), 2.54 - 2.25 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 1H), 1.08 - 0.91 (m, 1H).MS *m/z*: 510.1 $[M+H]^+$。

實例965：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2216】 步驟1：甲磺酸1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酯：按照通用程序R，使用1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙-1-醇(90 mg，471 μmol，1.0當量)及MsCl (64.7 mg，565 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酯(115 mg，91%)。MS *m/z*: 270 $[M+H]^+$。

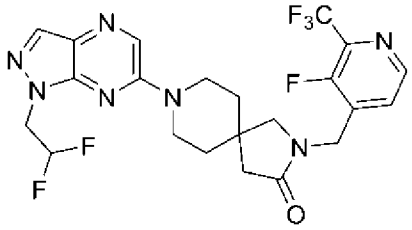
【2217】 步驟2：3-側氧基-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序E，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，371 μmol，1.0當量)及甲磺酸1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酯(115 mg，371 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(125 mg，79%)。MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$。

【2218】 步驟3：2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-

基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(125 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$。

【2219】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(100 mg，299 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(78.5 mg，359 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(78 mg，50%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.20 (m, 1H), 5.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 5H).MS *m/z*: 510.2 $[M+H]^+$。

實例966：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



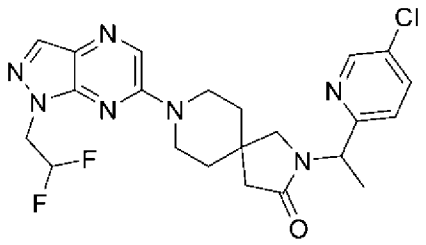
【2220】 步驟1：(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇：按照通用程序AH，使用3-氟-2-(三氟甲基)異菸酸(150 mg，0.718 mmol，1.0當量)作

為起始材料，BH_3-DMS (10 M，0.2 mL，4.0當量)作為還原劑，得到呈無色油狀之(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇(90 mg，60%)。MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$。

【2221】 **步驟2：甲磺酸(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酯：**按照通用程序R，使用(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇(90 mg，0.459 mmol，1.0當量)及Ms_2O (161 mg，0.920 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酯(70.0 mg，60%)。MS *m/z*: 274 $[M+H]^+$。

【2222】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序E，使用甲磺酸(3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酯(70 mg，0.255 mmol，1.0當量)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(86 mg，0.255 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(42.6 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 6.45 (tt, 1H), 4.71 (td, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.67 (q, 4H). MS *m/z*: 514.15 $[M+H]^+$。

實例967：2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2223】 步驟1：2-(1-溴乙基)-5-氯吡啶：按照通用程序W，使用5-氯-2-乙基吡啶(150 mg，1.06 mmol，1.0當量)作為起始材料，NBS (283 mg，1.59 mmol，1.5當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(1-溴乙基)-5-氯吡啶(150 mg，64%)。MS *m/z*: 220 $[M+H]^+$。

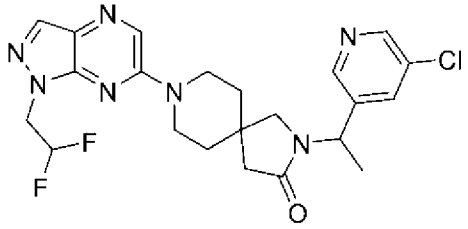
【2224】 **步驟2：2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序E，使用2-(1-溴乙基)-5-氯吡啶(110 mg，507 μmol，1.5當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(86 mg，338 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，60%)。MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$。

【2225】 **步驟3：2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：**按照通用程序B，使用2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(55 mg)。MS *m/z*: 294 $[M+H]^+$。

【2226】 **步驟4：2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用2-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(55 mg，187 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(49.1 mg，224 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(1-

(5-氯吡啶-2-基)乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(43.7 mg，48%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 - 6.19 (m, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 3.98 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 476.15 $[M+H]^+$。

實例968：2-(1-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



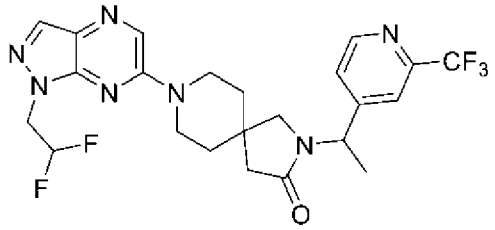
【2227】步驟1：1-(5-氯吡啶-3-基)乙-1-醇：按照通用程序P，使用5-氯菸鹼醛(500 mg，3.52 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(5-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(390 mg，70%)。MS *m/z*: 142 $[M+H]^+$。

【2228】**步驟2：甲磺酸1-(5-氯吡啶-3-基)乙酯**：按照通用程序R，使用1-(5-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(390 mg，2.47 mmol，1.0當量)及甲磺酸酐(519 mg，2.96 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之甲磺酸1-(5-氯吡啶-3-基)乙酯(400 mg，68%)。MS *m/z*: 158 $[M+H]^+$。

【2229】**步驟3：2-(1-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序E，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺

[4.5]癸-3-酮(172 mg，0.509 mmol，1.2當量)及甲磺酸1-(5-氯吡啶-3-基)乙酯(100 mg，0.424 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(10.6 mg，5.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.3(s, 1H), 2.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 5H). MS *m/z*: 476.1 $[M+H]^+$。

實例969：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2230】 步驟1：*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺：按照通用程序G，使用2-(三氟甲基)異菸酸(80 mg，0.325 mmol，1當量)及*N*,*O*-二甲基羥胺(500 mg，0.488 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色液體狀之*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺(500 mg，81%)。MS *m/z*: 235 $[M+H]^+$。

【2231】 **步驟2：1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮**：按照通用程序P，使用*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺(500 mg，2.13 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色液體狀之1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮(400 mg，99%)。MS *m/z*: 190 $[M+H]^+$。

【2232】 **步驟3：1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-醇**：按照通用程

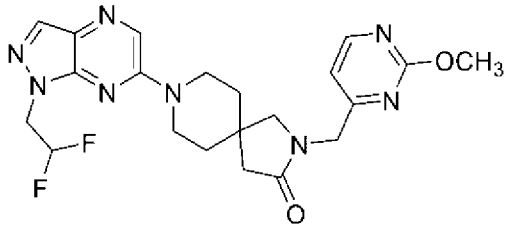
序Q，使用1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-酮(400 mg，2.12 mmol，1當量)及$NaBH_4$ (400 mg，10.6 mmol，5當量)作為起始材料，得到呈白色液體狀之1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙-1-醇(320 mg，79%)。MS *m/z*: 192 $[M+H]^+$。

【2233】 **步驟4：甲磺酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酯：**按照通用程序R，使用1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]乙醇(320 mg，1.67 mmol，1當量)及Ms_2O (350 mg，2.009 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色液體狀之甲磺酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酯(200 mg，44%)。MS *m/z*: 270 $[M+H]^+$。

【2234】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序E，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(300 mg，0.892 mmol，1.2當量)及甲磺酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酯(200 mg，0.743 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，25.6%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 3H). MS *m/z*: 510.15 $[M+H]^+$。

實例970：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-甲氧基

嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2235】 步驟1：甲磺酸(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲酯：按照通用程序R，使用(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲醇(200 mg，1.427 mmol，1當量)及Ms_2O(296 mg，1.71 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色液體狀之甲磺酸(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲酯(170 mg，54%)。MS *m/z*: 219 $[M+H]^+$。

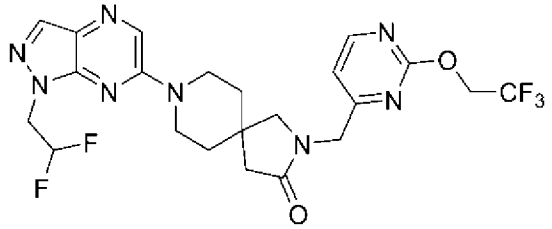
【2236】 **步驟2：2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序E，使用甲磺酸(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲酯(170 mg，0.779 mmol，1當量)及3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(237 mg，0.935 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，68%)。MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$。

【2237】 **步驟3：2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-[(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.531 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(70 mg) MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$。

【2238】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序I，使用2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(70 mg，0.253 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

(66.4 mg，0.304 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(17.6 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.69 (dt, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 2H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 4H). MS *m/z*: 459.25 $[M+H]^+$。

實例971：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



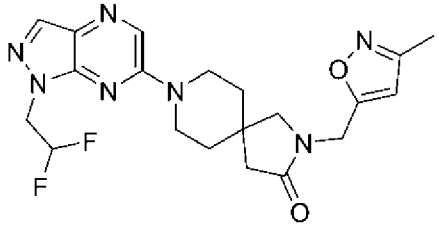
【2239】 步驟1：4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：按照通用程序E，使用2-氯-4-甲基嘧啶(1.00 g，7.78 mmol，1.0當量)及三氟乙醇(1.56 g，15.5 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈棕色油狀之4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(1.20 g，76%)。MS *m/z*: 193 $[M+H]^+$

【2240】 **步驟2：4-(溴甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶：**在室溫下，向4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(1.2 g，6.24 mmol，1.0當量)及AcOK (1.23 g，12.5 mmol，2.0當量)於AcOH (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Br_2 (1.00 g，6.24 mmol，1.0當量)。在80℃下攪拌所得混合物2 h。藉由LCMS偵測所需產物。將混合物冷卻至室溫，且用飽和$NaHCO_3$(水溶液)鹼化至pH ~ 8。水層用CH_2Cl_2 (2×40 mL)萃取。減壓濃縮所得混

合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈棕色油狀之粗產物4-(溴甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(700 mg)。MS *m/z*: 271 $[M+H]^+$。

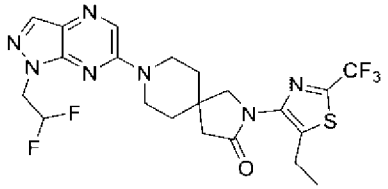
【2241】 步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：在室溫下，在N_2氛圍下，攪拌8-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(74.4 mg，0.221 mmol，1當量)及NaH (60% *w/w*，17.7 mg，0.442 mmol，2.00當量)於THF (5 mL)中之溶液1 h。在0℃下，向以上混合物中逐份添加4-(溴甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(700 mg，粗物質)。在室溫下再攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。混合物用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用EtOAc (2×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾，蒸發，且藉由Combi-Flash純化，得到呈灰白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(32.5 mg，27.7%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.42 (tt, *J* = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.93 - 3.62 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 527.15 $[M+H]^+$。

實例972：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2242】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(60 mg，0.127 mmol，1.0當量)及5-(溴甲基)-3-甲基異噁唑(100 mg，0.152 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20.3 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.72 - 6.03 (m, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H). MS *m/z*: 432.05 $[M+H]^+$。

實例973：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-乙基-2-(三氟甲基) 噻唑-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2243】 步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)噻唑-5-甲醯胺：按照通用程序G，使用2-(三氟甲基)噻唑-5-甲酸(550 mg，2.79 mmol，1.0當量)及*N*,*O*-二甲基羥胺(255 mg，4.18 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)噻唑-5-甲醯胺(540 mg，80%)。MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$。

【2244】 **步驟2：1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙-1-酮**：按照通用程序P，使用*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(三氟甲基)噻唑-5-甲醯胺(540 mg，2.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2-(三氟甲基)噻

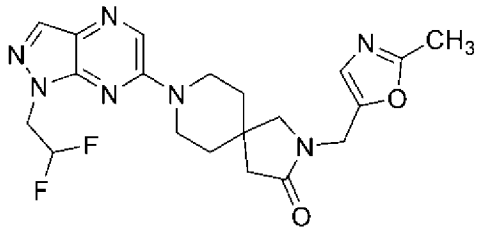
唑-5-基)乙-1-酮(190 mg，43%)。MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$。

【2245】 **步驟3：1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙-1-醇**：按照通用程序Q，使用1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙-1-酮(190 mg，0.974 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙-1-醇(130 mg，67%)。MS *m/z*: 198 $[M+H]^+$。

【2246】 **步驟4：甲磺酸1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙酯**：按照通用程序R，使用1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙-1-醇(130 mg，0.659 mmol，1.0當量)及甲磺酸酐(344 mg，1.97 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之甲磺酸1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙酯(60 mg，33%)。MS *m/z*: 276 $[M+H]^+$。

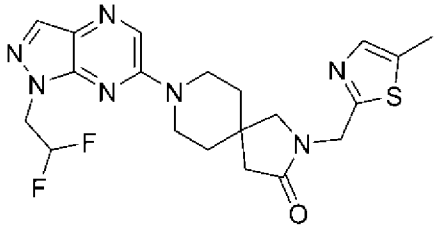
【2247】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-乙基-2-(三氟甲基) 噻唑-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序E，使用甲磺酸1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙酯(60 mg，0.218 mmol，1.0當量)及8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(73.3 mg，0.218 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(5-乙基-2-(三氟甲基) 噻唑-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.1 mg，23%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.62 - 6.23 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 516 $[M+H]^+$。

實例974：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2248】 步驟1：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序E，使用8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(70 mg，0.208 mmol，1.0當量)及5-(氯甲基)-2-甲基噁唑(32 mg，0.250 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(20 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 - 6.30 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dt, *J* = 13.9, 5.3 Hz, 2H), 3.65 (dt, *J* = 13.1, 5.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H).MS *m/z*: 432.10 $[M+H]^+$。

實例975：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



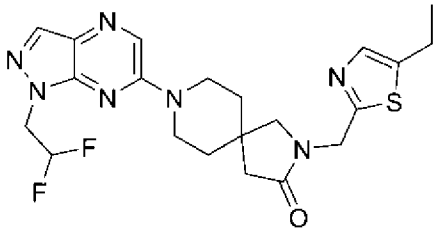
【2249】 步驟1：2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.786 mmol，1.0當量)及2-(氯甲基)-5-甲基噻唑(128 mg，0.865 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-

8-甲酸三級丁酯(120 mg，41%)。MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【2250】 **步驟2：2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 266 $[M+H]^+$。

【2251】 **步驟3：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(80 mg，0.301 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(72.5 mg，0.331 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(28.5 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H). MS *m/z*: 448.05 $[M+H]^+$。

實例976：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2252】 步驟1：2-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺

[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.18 mmol，1.0當量)及5-氯-2-(氯甲基)噻唑(238 mg，1.42 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，35%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【2253】 **步驟2：3-側氧基-2-((5-乙烯基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序L，使用2-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.415 mmol，1.0當量)及2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(76 mg，0.498 mmol，1.2當量)作為起始材料，Pd(dppf)Cl2 (60 mg，0.083 mmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-((5-乙烯基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70 mg，44%)。MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$。

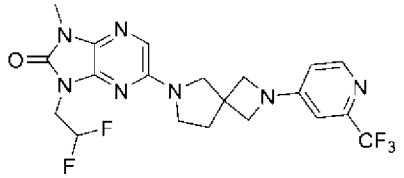
【2254】 **步驟3：2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：**按照通用程序U，使用3-側氧基-2-((5-乙烯基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.185 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，71%)。MS *m/z*: 380 $[M+H]^+$。

【2255】 **步驟4：2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：**按照通用程序H，使用2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到粗產物2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg)。MS *m/z*: 280

$[M+H]^+$。

【2256】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(40 mg，142 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(32 mg，142 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-((5-乙基噻唑-2-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(23 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.20 (tt, *J* = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 4H), 3.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 462.10 $[M+H]^+$。

實例977：3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-酮



【2257】 步驟1：5-溴-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-酮：攪拌5-溴吡啶-2,3-二胺(1.00 g，5.31 mmol，1.0當量)及二(1*H*-咪唑-1-基)甲酮(1.29 g，7.96 mmol，1.5當量)於THF (15.0 mL)中之溶液。在60℃下攪拌所得混合物隔夜。反應混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×80 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液至乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (0-30%，20 min)溶離，得到呈白色固體狀之5-溴-1,3-二氫-

2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(600 mg)。MS *m/z*: 215 [M +H]$^+$。

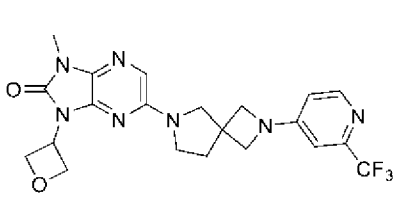
【2258】 **步驟2：6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**：按照通用程序K，使用5-溴-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(600 mg，2.80 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(600 mg，2.80 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(120 mg，15%)。MS *m/z*: 279 [M+H]$^+$。

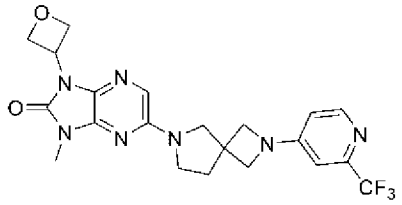
【2259】 **步驟3：5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**：按照通用程序K，使用6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(120 mg，0.431 mmol，1.0當量)及碘甲烷(92 mg，0.646 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(90 mg，71%)。MS *m/z*: 293 [M+H]$^+$。

【2260】 **步驟4：3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**：按照通用程序Y，使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(90 mg，0.308 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基) 吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(99.3 mg，0.338 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(52.6 mg，52%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.19 (m, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz,

2H), 3.31 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 470.1 $[M+H]^+$。

實例978：1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；實例979：3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮



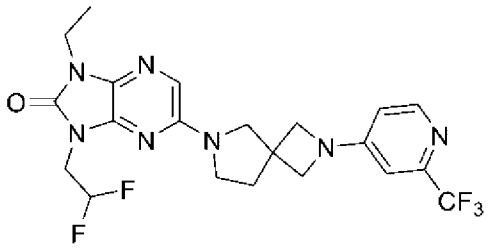


【2261】步驟1：5-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮：按照通用程序K，使用5-溴-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮(550 mg，2.33 mmol，1.0當量)及碘甲烷(165 mg，1.16 mmol，0.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (120 mg，22%)。MS *m/z*: 229 $[M+H]^+$。

【2262】**步驟2：5-溴-1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；5-溴-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**：按照通用程序K，使用5-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (120 mg，0.526 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(130 mg，0.631 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-溴-1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及5-溴-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (60 mg，40%)。MS *m/z*: 285 $[M+H]^+$。

【2263】 **步驟3：1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*] 吡啡-2-酮**：按照通用程序Y，使用5-溴-1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及5-溴-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (60 mg，0.211 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(68 mg，0.232 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由用以下條件之製備型HPLC純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm，n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：24% B至34% B，8 min，34% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：8.63；輪數：0)，得到呈白色固體狀之1-甲基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(6.6 mg，7%)及呈白色固體狀之3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(14 mg，14%)。

實例980：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮

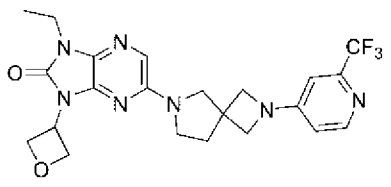


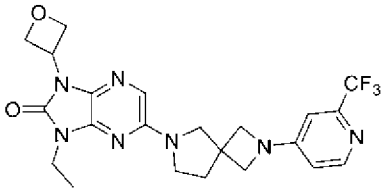
【2264】 步驟1：5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑

并[4,5-*b*]吡咔-2-酮：按照通用程序K，使用6-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮(100 mg，0.358 mmol，1.0當量)及碘乙烷(83.8 mg，0.537 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮(60 mg，54%)。MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$

【2265】 步驟2：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮：按照通用程序Y，使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮(60 mg，0.195 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(68.9 mg，0.195 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮(25.6 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.22 (m, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 3.3 Hz, 4H), 3.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 470.1 $[M+H]^+$。

實例981：1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮；實例982：3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咔-2-酮





【2266】 步驟1：5-溴-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；6-溴-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮：按照通用程序K，使用5-溴-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(220 mg，1.02 mmol，1.0當量)及碘乙烷(80.1 mg，0.51 mmol，0.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5-溴-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及6-溴-1-乙基-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮(兩種異構物) (80 mg，32%)。MS *m/z*: 243 $[M+H]^+$。

【2267】 **步驟2：5-溴-1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；5-溴-3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**：按照通用程序K，使用5-溴-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮及6-溴-1-乙基-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮(兩種異構物) (80 mg，0.330 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(81.7 mg，0.396 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-溴-1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及5-溴-3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (60 mg，60%)。MS *m/z*: 299 $[M+H]^+$。

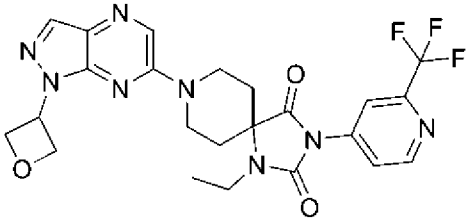
【2268】 **步驟3：1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*] 吡啡-2-酮**：按照通用程序Y，使用5-溴-1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮及5-溴-3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-酮(兩種異構物) (60 mg，0.201 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(59 mg，0.201 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(5.4 mg，8.4%)及呈白色固體狀之3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(9.5 mg，14%)。

【2269】 **1-乙基-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.64 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 4H), 3.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 476.15 $[M+H]^+$。

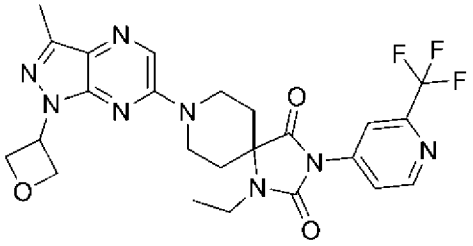
【2270】 **3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 476.15 $[M+H]^+$。

實例983：1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【2271】 1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80 mg，0.234 mmol，1當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(26 mg，0.122 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(20 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.99 - 5.87 (m, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z*: 517.15 $[M+H]^+$。

實例984：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



【2272】 步驟1：2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：在60℃下攪拌4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(1 g，2.64 mmol，1.0當量)、2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(0.51 g，3.17 mmol，1.2當量)、TCFH (1.11 g，3.96 mmol，1.5當量)及NMI (0.65 g，7.93 mmol，3.0當量)於ACN (15 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層

析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，18%)。MS *m/z*: 415 $[M+H]^+$。

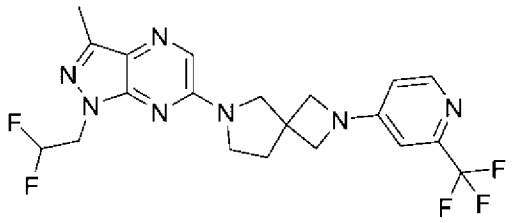
【2273】 步驟2：1-乙基-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序K，使用2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.48 mmol，1.0當量)及EtI (150 mg，0.96 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，70%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【2274】 步驟3：1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用1-乙基-2,4-二側氧基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$。

【2275】 步驟4：1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮：按照通用程序I，使用1-乙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮鹽酸鹽(50 mg，0.145 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(35 mg，0.16 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-8-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,8-

三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(28 mg，38%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 5.16 - 4.85 (m, 4H), 4.62 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 531.15 $[M+H]^+$。

實例985：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2276】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(26 g，104 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(35.4 g，156 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(34 g，90%)。MS m/z: 358 $[M+H]^+$。

【2277】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(34 g)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(34 g). MS m/z: 258 $[M+H]^+$。

【2278】 **步驟3：6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：在室溫下，向6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(25 g，162 mmol，1.0當量)於DMF (125 mL)

中之攪拌溶液中添加NIS (47.4 g，210 mmol，1.3當量)及TFA (16.2 mL，0.1當量)。在80℃下攪拌所得混合物2 h。接著，在0℃下將所得混合物倒入10% Na_2SO_3水溶液中，攪拌1 h且過濾。濾液用H_2O:ACN =2:1 (150 mL)濕磨，得到呈黃色固體狀之產物6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(38.9 g，88%)。MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$。

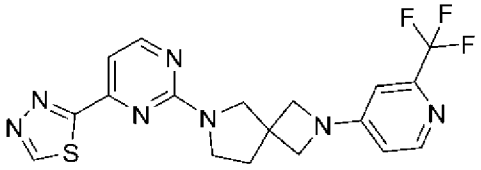
【2279】 步驟4：3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(34 g，132 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(31.9 g，158 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(34 g，73%)。MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$。

【2280】 步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(25 g，49.9 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(16.0 g，74.8 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(20 g，72%)。MS *m/z*: 566 $[M+H]^+$。

【2281】 步驟6：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：在80℃下，在氮氣氛圍下，攪拌1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(20 g，35.3 mmol，1.0

當量)及甲基硼酸(10.6 g，176.9 mmol，5.0當量)及$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ (1.44 g，1.76 mmol，0.05當量)以及K_3PO_4 (22.5 g，106 mmol，3.0當量)於二噁烷(200 mL)中之溶液2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。將反應混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 7/3溶離，得到不純產物(9.1 g)。將不純產物(9.1 g)溶解於在80℃下之EtOH (63 mL)中。向所得溶液中添加炭(2.7 g，30% w)，且使混合物回流2 h。過濾之後，將濾液緩慢冷卻至0℃以使純化合物結晶。收集沈澱，用冷EtOH (10 mL)洗滌且在旋轉蒸發器下乾燥，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(8 g，49.8 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 2H), 4.59 (td, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, 2H). MS *m/z*: 454.00 $[M+H]^+$。

實例986：2-(2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑



【2282】步驟1：2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯：按照通用程序I，使用2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.73 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(493 mg，1.90 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，44%)。MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$。

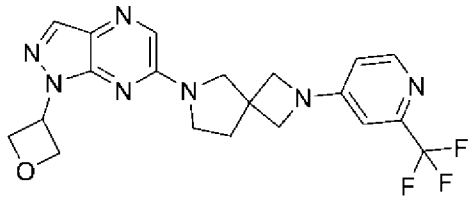
【2283】 **步驟2：2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼**：按照通用程序S，使用2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，761 μmol，1.0當量)及水合肼(39 mg，961 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(250 mg，83%)。MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$。

【2284】 **步驟3：N'-甲醯基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼**：按照通用程序AF，使用2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(250 mg，634 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之N'-甲醯基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(200 mg，74%)。MS *m/z*: 422 $[M+H]^+$。

【2285】 **步驟4：2-(2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序T，使用N'-甲醯基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(200 mg，473 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑(65.4 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).MS *m/z*: 420.05 $[M+H]^+$。

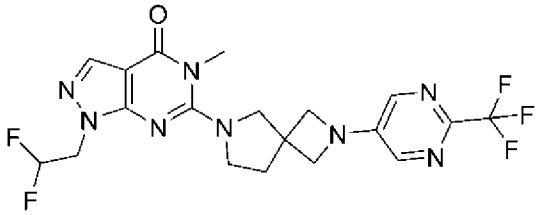
實例987：1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2286】 步驟1：1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(3.84 g，13.1 mmol，1.1當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(2.5 g，11.8 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(3.45 g，67 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.94 - 5.82 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.04 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 432.15 $[M+H]^+$。

實例988：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



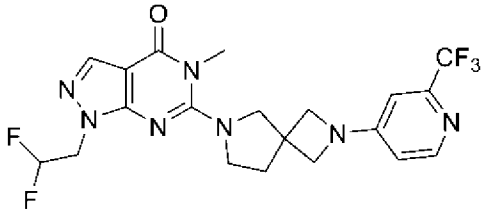
【2287】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.943 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(214 mg，0.943 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三

氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，80%)。MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$。

【2288】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：**按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg)。MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。

【2289】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：**按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.386 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(96.1 mg，0.386 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(40 mg，21%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.42 (tt, 1H), 4.58 (td, 2H), 4.08 (q, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.23 (t, 2H). MS *m/z*: 471.15 $[M+H]^+$。

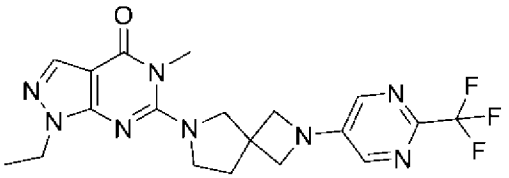
實例989：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2290】 步驟1：6-(三氟甲氧基)菸鹼酸甲酯：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(70 mg，272 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶

-4-酮(68 mg，272 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(45.1 mg，45%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.62 - 6.23 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.02 (q, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.21 (t, 2H). MS *m/z*: 470.15 $[M+H]^+$。

實例990：1-乙基-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



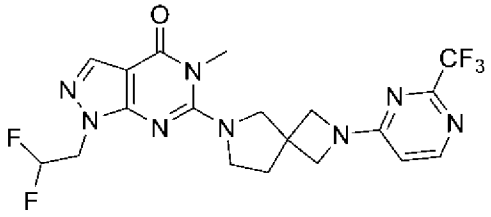
【2291】步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(120 mg，0.335 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg)。MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$

【2292】**步驟2：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg，0.31 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(83 mg，0.31 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，46%)。MS *m/z*: 491 $[M+H]^+$

【2293】 **步驟3：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序H，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，0.142 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(60 mg)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$

【2294】 **步驟4：1-乙基-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(40 mg，0.098 mmol，1.0當量)及碘乙烷(15.3 mg，0.098 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(10.4 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 3H). MS *m/z*: 435.05 $[M+H]^+$。

實例991：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



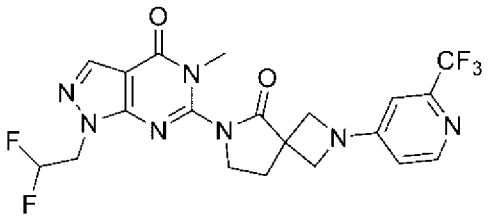
【2295】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，471 μmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(86 mg，471 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(110 mg，65%)。MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$。

【2296】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：**按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(70 mg)。MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。

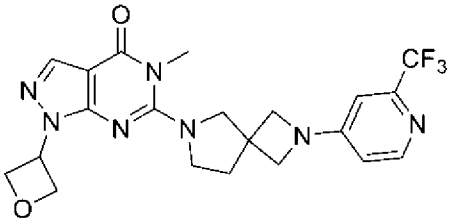
【2297】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：**按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(65 mg，252 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(62.6 mg，252 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(88 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.58 - 6.26 (m, 1H), 4.58 (td, *J* = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.02 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).MS *m/z*: 471.15 $[M+H]^+$。

實例992：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(5-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2298】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(5-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，0.295 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(88.0 mg，0.354 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (27.1 mg，0.029 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(5-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(11 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.21 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.32 (m, 2H), 4.72 (td, *J* = 15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 484.00 $[M+H]^+$。

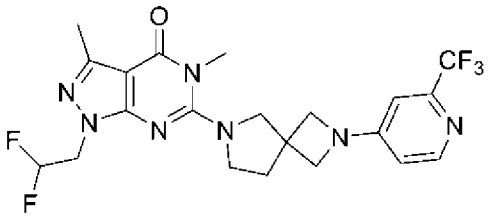
實例993：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2299】 步驟1：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，0.197

mmol，1.00當量)及3-碘氧雜環丁烷(182 mg，0.985 mmol，5.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(20.6 mg，21.6%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.34 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.30 (t, 2H). MS *m/z*: 462.05 $[M+H]^+$。

實例994：1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2300】 步驟1：3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(250 mg，972 μmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(460 mg，1.16 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(500 mg，84%)。MS *m/z*: 616 $[M+H]^+$。

【2301】 步驟2：3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序L，使用3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-

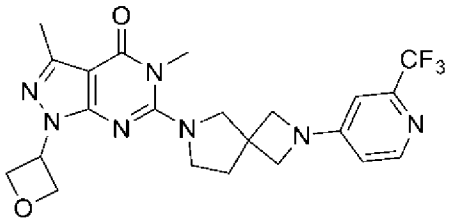
(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(300 mg，487 μmol，1.0當量)及甲基硼酸(58.4 mg，974 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(160 mg，65%)。MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$。

【2302】 **步驟3：3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，298 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，56%)。MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$。

【2303】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，167 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(71.5 mg，334 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(19.1 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.22 (m, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.8 Hz,

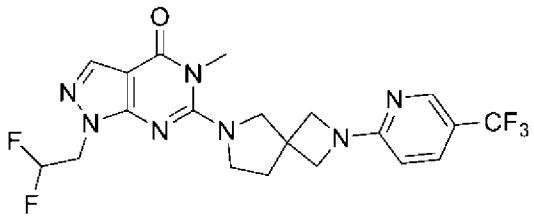
2H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 484.1 $[M+H]^+$。

實例995：3,5-二甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2304】步驟1：3,5-二甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，167 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(68.8 mg，334 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3,5-二甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(18.3 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.58 (m, 1H), 4.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 476.19 $[M+H]^+$。

實例996：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮

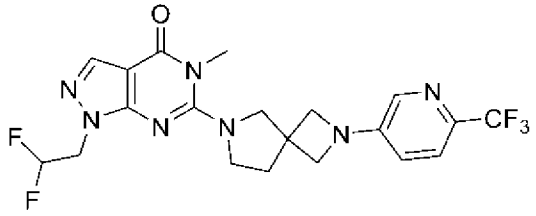


【2305】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，942 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(425 mg，1.88 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(330 mg，98%)。MS *m/z*: 358 $[M+H]^+$。

【2306】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：**按照通用程序H，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(104 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

【2307】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：**按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(65 mg，253 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(62.8 mg，253 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(99.6 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.63 - 6.20 (m, 2H), 4.72 - 4.46 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 470.15 $[M+H]^+$。

實例997：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



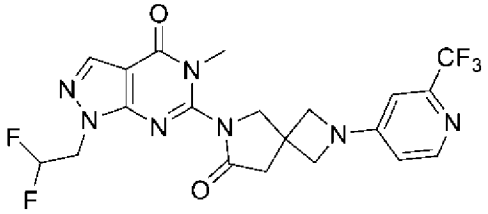
【2308】 步驟1. 2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，0.472 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(107 mg，0.473 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，90%)。MS *m/z*: 358 $[M+H]^+$。

【2309】 **步驟2. 2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：**按照通用程序H，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(200 mg)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

【2310】 **步驟3. 1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：**按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.388 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(96.5 mg，0.388 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(30 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.08 (tt, 1H), 4.57 (td, 2H), 4.00 (q,

4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.21 (t, 2H). MS *m/z*: 470.15 $[M+H]^+$。

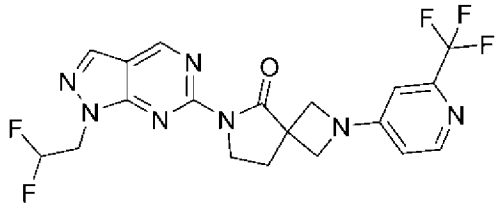
實例998：8-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-((6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2311】步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(500 mg，3.97 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(722 mg，4.01 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(450 mg，60%)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

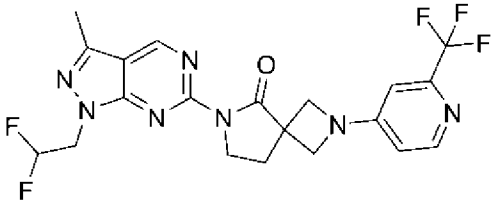
【2312】**步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(7-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：**按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(70.0 mg，0.257 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(64.1 mg，0.257 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4(2.37 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(7-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(47.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.78 (d, Hz, 1H), 6.64 - 6.28 (m, 2H), 4.71 (td, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.14 (q, Hz, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.02 (s, 2H).MS *m/z*: 484.1 $[M+H]^+$。

實例999：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【2313】 步驟1. 6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，0.295 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(71 mg，0.325 mmol，1.1當量)作為起始材料，EPhos Pd G3 (18.4 mg，0.071 mmol，0.1當量)、EPhos (12.6 mg，0.076 mmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(12.5 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.03 - 4.63 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.17 - 3.37 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H). MS *m/z*:454.05 $[M+H]^+$。

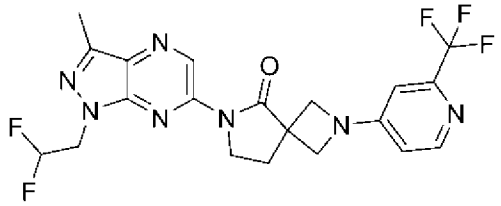
實例1000：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【2314】 步驟1. 6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用

程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，0.295 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(71 mg，0.325 mmol，1.1當量)作為起始材料，EPhos Pd G3 (20.4 mg，0.03 mmol，0.1當量)、EPhos (14.2 mg，0.06 mmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(13.4 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 - 9.15 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.26 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 16.6, 13.3 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 2.57 - 2.55 (m, 3H), 2.53 (s, 2H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

實例1001：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮

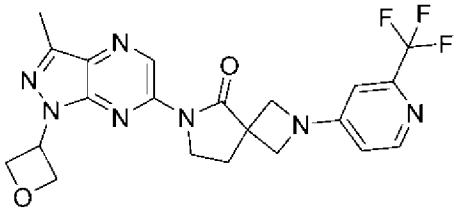


【2315】步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(70 mg，0.301 mmol，1.0當量)及5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(82 mg，0.361 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos (33.3 mg，0.062 mmol，0.2當量)、EPhos Pd G4 (28.6 mg，0.031 mmol，0.1當量)，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg，80%)。MS *m/z*: 423 $[M+H]^+$。

【2316】 **步驟2. 6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮**：按照通用程序H，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(50 mg)作為起始材料，得到呈棕色油狀之粗產物6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(40 mg)。MS *m/z*: 323 $[M+H]^+$。

【2317】 **步驟3. 6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮**：按照通用程序I，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(40 mg，0.124 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(27 mg，0.149 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(13.6 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.50 - 6.33 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H). MS *m/z*:468.05$[M+H]^+$。

實例1002：6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【2318】 步驟1：6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程

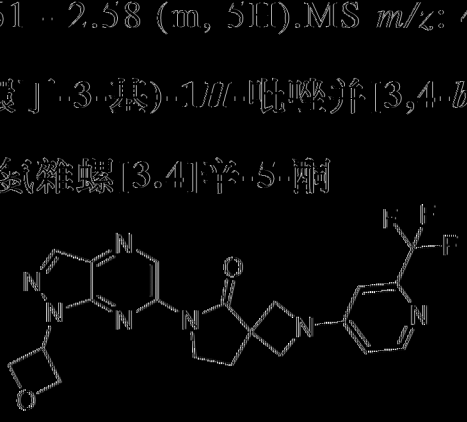
序Y，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(70 mg，0.312 mmol，1.0當量)及5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(71 mg，0.312 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos (33.3 mg，0.062 mmol，0.2當量)、EPhos Pd G4 (28.6 mg，0.031 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈棕色油狀之6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(60 mg，28%)。MS *m/z*:415 $[M+H]^+$。

【2319】 **步驟2：6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(60 mg)作為起始材料，得到粗產物6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮鹽酸鹽(40 mg)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【2320】 步驟3：6-**(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮**：按照通用程序I，使用6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮鹽酸鹽(40 mg，0.127 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(27.7 mg，0.152 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(29.5 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H),

4.18 – 4.05 (m, 4H), 2.61 – 2.58 (m, 5H).MS *m/z*: 460 [M+H]$^+$。

實例1003：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



[2321] 步驟1：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(40 mg，0.147 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(37.3 mg，0.176 mmol，1.2當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (27.1 mg，0.0290 mmol，0.2當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(25 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.04 – 5.93 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J* = 20.9, 7.8 Hz, 4H), 2.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 446.05 [M+H]$^+$。

實例1004：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



。

【2322】 步驟1：6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(500 mg，3.25 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(803 mg，3.9 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(210 mg，31%)。MS *m/z*: 211 $[M+H]^+$。

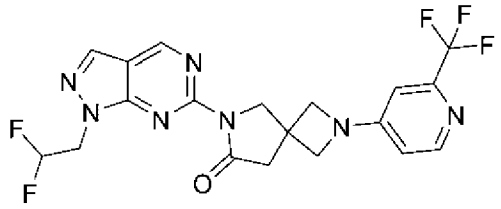
【2323】 **步驟2：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序Y，使用6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(100 mg，476 μmol，1.0當量)及5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(129 mg，571 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg，37%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2324】 **步驟3：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮**：按照通用程序H，使用6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(70 mg)作為起始材料，得到粗產物6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(70 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

【2325】 **步驟4：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮**：按照通用程序I，使用6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(70 mg，233 μmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(63 mg，350 μmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1-(氧雜

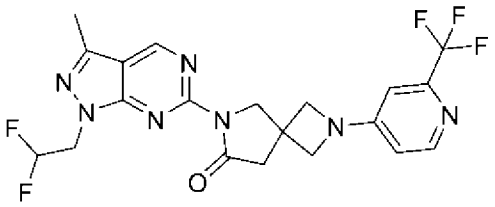
環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(16.1 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.04 - 5.92 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 5.04 - 4.9 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 4H). 2.53 (s, 2H). MS *m/z*: 446.15 $[M+H]^+$。

實例1005：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【2326】步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(70 mg，0.258 mmol)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(57 mg，0.258 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (23.7 mg，0.03 mmol，0.1當量)，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(34.0 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.67 - 6.45 (m, 2H), 4.81 (td, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (q, 4H), 3.02 (s, 2H). MS *m/z*: 454.1 $[M+H]^+$。

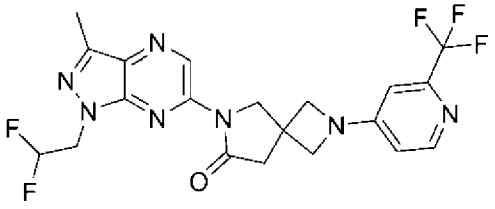
實例1006：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【2327】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮。

【2328】 按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(70.0 mg，0.258 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(60.2 mg，0.258 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (23.7 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(30 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.64 - 6.32 (m, 2H), 4.73 (td, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (q, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

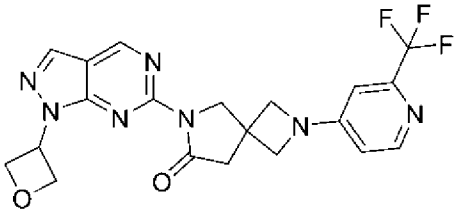
實例1007：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【2329】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮：按照通用程序Y，使用2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(80 mg，0.295 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基吡唑并[3,4-*b*]吡啉(68.6 mg，0.295 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos (15.8

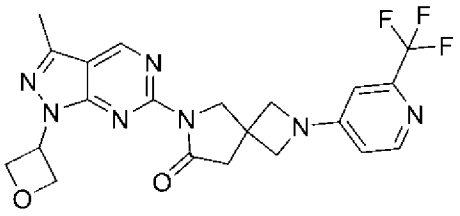
mg，0.03 mmol，0.1當量)及EPhos Pd G4 (27.1 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(41.3 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.61 - 6.34 (m, 2H), 4.79 (td, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

實例1008：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



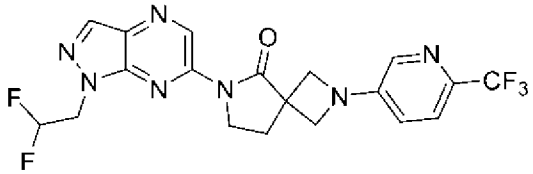
【2330】步驟1：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(80 mg，0.295 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(62 mg，0.295 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (27.1 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(28.2 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.99 (tt, 1H), 5.08 (t, 2H), 5.01 (dd, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (q, 4H), 3.02 (s, 2H). MS *m/z*: 446.2 $[M+H]^+$。

實例1009：6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



【2331】 步驟1：6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(70 mg，0.258 mmol，1.0當量)及6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(59 mg，0.258 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (23.7 mg，0.03 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮(10.0 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.91 (tt, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 5.06 (t, 2H), 4.98 (dd, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (q, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). MS *m/z*: 460.15 $[M+H]^+$。

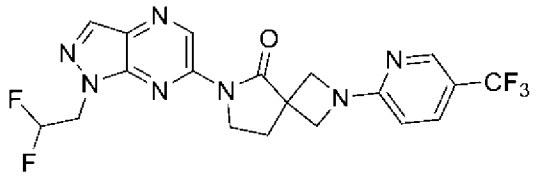
實例1010：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



【2332】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用程序I，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，258 μmol，1.0當量)及5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(52 mg，285 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟

乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(43 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 4.89 (td, *J* = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).MS *m/z*: 454.00 $[M+H]^+$。

實例1011：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



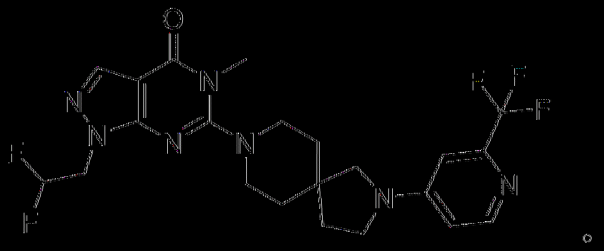
【2333】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用程序I，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，258 μmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(52 mg，285 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(45.7 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (dt, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.60 - 6.49 (m, 2H), 4.88 (td, *J* = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 454.00 $[M+H]^+$。

實例1012：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



[2334] 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：按照通用程序Y，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(80 mg，258 μmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(226 mg，284 μmol，1.1當量)作為起始材料，Ruphos Pd G3 (22 mg，25 μmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(20.4 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 6.65 - 6.38 (m, 1H), 4.89 (td, *J* = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 455.00 [M+H]$^+$。

實例1013：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氮-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



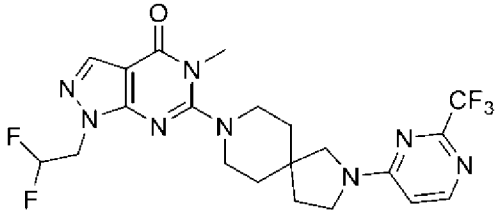
[2335] 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.416 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(141 mg，0.624 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，

62%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【2336】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(100 mg)。MS *m/z*: 286 $[M+H]^+$

【2337】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(60 mg，0.241 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(77.6 mg，0.241 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(96 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 5H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 498.2 $[M+H]^+$。

實例1014：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



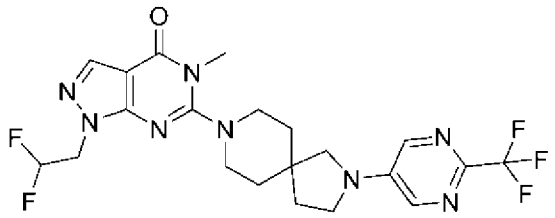
【2338】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.83 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(152 mg，0.83 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(195 mg，61%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2339】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(195 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸(180 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【2340】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(57.6 mg，0.2 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(50 mg，0.2 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(64.2 mg，63%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 6.66 - 6.22 (m, 1H), 4.75 - 4.52 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 4H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$。

實例1015：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮

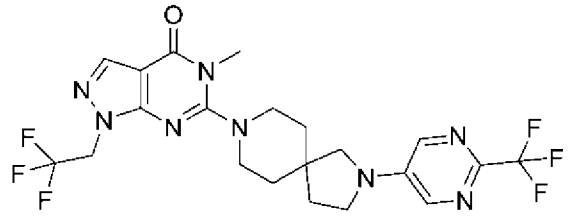


【2341】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.25 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(283 mg，1.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(480 mg，60%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2342】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【2343】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序Y，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，0.348 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(87 mg，0.349 mmol，1.0當量)作為起始材料，EPhos Pd G4 (32.1 mg，0.035 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(35 mg，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.62 (td, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.49 - 3.18 (m, 9H), 1.98 (t, 2H), 1.74 (t, 4H). MS *m/z*: 499.2 $[M+H]^+$。

實例1016：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



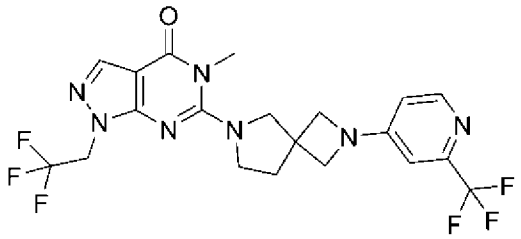
【2344】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(450 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(450 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【2345】 **步驟2：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，414 μmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(94 mg，0.349 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(130 mg，60%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2346】 **步驟3：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(130 mg，0.251 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(90 mg，70%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

【2347】 **步驟4：5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(90 mg，0.207 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(240 mg，1.03 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(6 mg，20%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 16.6 Hz, 3H), 4.84 (q, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 5H), 3.41 - 3.21 (m, 6H), 2.11 (t, 2H), 1.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 517.05 $[M+H]^+$。

實例1017：5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



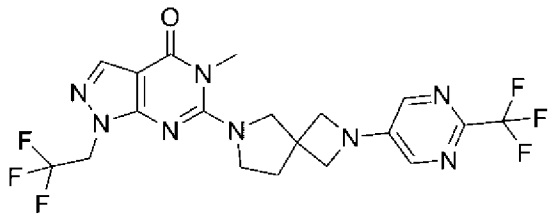
【2348】 步驟1：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(200 mg，0.681 mmol，1.00當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(183 mg，0.681 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(280 mg，84.0%)。MS *m/z*: 490

$[M+H]^+$。

【2349】 **步驟2：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序H，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(280 mg，0.531 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到粗產物5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(160 mg)。MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【2350】 **步驟3：5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，0.197 mmol，1.00當量)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(229 mg，0.985 mmol，5.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(17.1 mg，17.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.35 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.41 - 6.38 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.31 (t, 2H). MS *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$。

實例1018：6-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



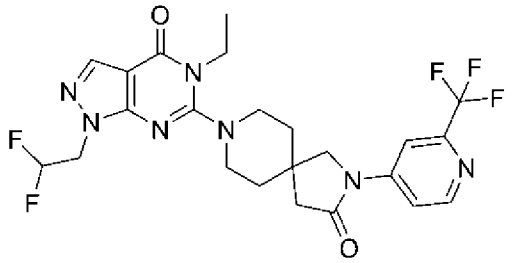
【2351】 步驟1：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.372 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(96 mg，0.372 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，60%)。MS *m/z*: 491 $[M+H]^+$。

【2352】 **步驟2：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(130 mg，0.265 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，60%)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

【2353】 **步驟3：5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，0.197 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(50.2 mg，0.216 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(20 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (s,

3H), 4.79 (q, 2H), 4.12 (q, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (t, 2H). MS *m/z*: 489.05 $[M+H]^+$。

實例1019：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2354】步驟1：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.394 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(71.7 mg，0.394 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (37.6 mg，0.04 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，80%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2355】**步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序H，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(140 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2356】**步驟3：8-(5-乙基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(140 mg，0.467 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(四

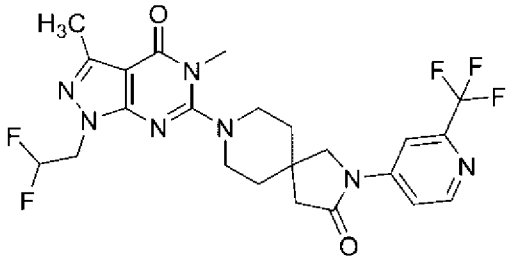
氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(132 mg，0.467 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(5-乙基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，60%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2357】 **步驟4：8-(5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序M，使用8-(5-乙基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，0.220 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，90%)。MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$。

【2358】 **步驟5：8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用8-(5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(100 mg，0.216 mmol，1.0當量)及CHF_2CH_2OTf (138 mg，0.649 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(24.5 mg，30%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.5 (tt, 1H), 4.6 (td, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 4H),

2.65 (d, 2H), 1.81 (d, 4H), 1.19 (q, 3H). MS *m/z*: 526.2 $[M+H]^+$。

實例1020：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮



【2359】步驟1：4,6-二氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序V，使用4,6-二氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(5 g，26.5 mmol，1.0當量)作為起始材料，NIS (11.9 g，52.9 mmol，2.0當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之4,6-二氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(5 g，60%)。MS *m/z*: 315 $[M+H]^+$。

【2360】**步驟2：4,6-二氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。**在室溫下，在空氣氛圍下，攪拌4,6-二氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(4.5 g，14.3 mmol，1.0當量)及TsOH (0.25 g，1.43 mmol，0.1當量)於DCM (20 mL)中之溶液2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之4,6-二氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(4.5 g，79%)。MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$。

【2361】**步驟3：6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇。**在60℃下，在空氣氛圍下，攪拌4,6-二氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(4.5 g，11.3 mmol，1.0當量)及KOH (17.2 g，306 mmol，27.2當量)於H_2O (100 mL)中之溶液2 h。可藉由

LCMS來偵測所需產物。混合物用HCl (水溶液)酸化至pH 3。藉由過濾收集所沈澱之固體且用MeCN (3×10 mL)洗滌。此產生呈白色固體狀之6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇(3.8 g，88%)。MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$。

【2362】 步驟4：6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇(3.8 g，9.98 mmol，1.0當量)及MeI (2.83 g，20 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(3.8 g，96%)。MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

【2363】 步驟5：3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.18 mmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(533 mg，2.36 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(370 mg，79%)。MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

【2364】 步驟6：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽：按照通用程序B，使用3-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(370 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(280 mg)。MS *m/z*: 300 $[M+H]^+$。

【2365】 步驟7：8-(3-碘-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二

氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮鹽酸鹽(260 mg，869 μmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(411 mg，1.04 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(490 mg，86%)。MS *m/z*: 658 $[M+H]^+$。

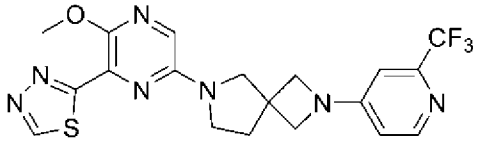
【2366】 步驟8：8-(3,5-二甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序L，使用8-(3-碘-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(469 mg，713 μmol，1.0當量)及甲基硼酸(85.4 mg，1.43 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3,5-二甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(280 mg，72%)。MS *m/z*: 546 $[M+H]^+$。

【2367】 步驟9：8-(3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序M，使用8-(3,5-二甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(270 mg，495 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(120 mg，53%)。MS

m/z: 462 $[M+H]^+$。

【2368】 步驟10：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮：按照通用程序K，使用8-(3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(110 mg，238 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(102 mg，476 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(53.6 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.17 (m, 1H), 4.54 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.97 - 1.68 (m, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 4H).MS *m/z*: 526.19 $[M+H]^+$。

實例1021：2-(3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2369】 步驟1：6-溴-3-甲氧基吡啡-2-甲酸甲酯。在100℃下，在空氣氛圍下，攪拌6-溴-3-氯吡啡-2-甲酸甲酯(2 g，7.97 mmol，1.0當量)及甲醇鈉(526 mg，9.57 mmol，1.2當量)於MeOH (13 mL)中之混合物2 h。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化(管柱，C18凝膠；移動相，B相：MeCN；A相：水；5%至100% B梯度，20 min；偵測器：UV 254/220 nm)。此產生呈白色固體狀之6-溴-3-

甲氧基吡啡-2-甲酸甲酯(650 mg，32%)。MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。

【2370】 **步驟2：6-(5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序Y，使用6-溴-3-甲氧基吡啡-2-甲酸甲酯(650 mg，2.63 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(673 mg，3.16 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(550 mg，55%)。MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$。

【2371】 **步驟3：6-(6-(肼羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序S，使用6-(5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(550 mg，1.58 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(肼羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，90%)。MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$。

【2372】 **步驟4：6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AF，使用6-(6-(肼羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.32 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(520 mg，96%)。MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

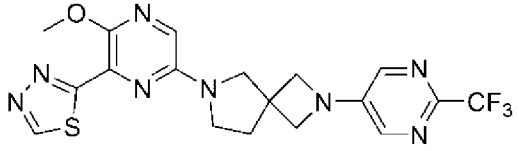
【2373】 **步驟5：6-(5-甲氧基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序T，使用6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(520 mg，1.28 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體

狀之6-(5-甲氧基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，58%)。MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。

【2374】 **步驟6：2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑**：按照通用程序B，使用6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物2-(3-甲氧基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(200 mg)。MS *m/z*: 305 $[M+H]^+$。

【2375】 **步驟7：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序I，使用2-(3-甲氧基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(100 mg，0.328 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(71.6 mg，0.394 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(51.7 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 450 $[M+H]^+$。

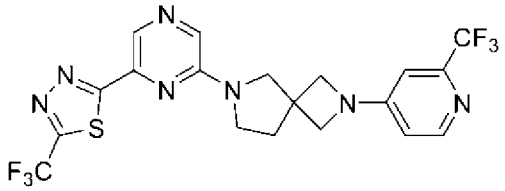
實例1022：2-(3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2376】 步驟1：2-(3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序Y，使用2-

(3-甲氧基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(100 mg，0.328 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(89.4 mg，0.394 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(3-甲氧基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(28.6 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H). MS *m/z*: 450.95 $[M+H]^+$。

實例1023：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2377】 步驟1：6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用6-氯吡啡-2-甲酸酯(500 mg，2.89 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(739 mg，3.47 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，49%)。MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$。

【2378】 **步驟2：6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序S，使用6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.44 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(450 mg，90%)。MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$

【2379】 **步驟3：6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啡-2-基)-**

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序AF，使用6-(6-(肼羰基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(410 mg，1.18 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，90%)。MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$

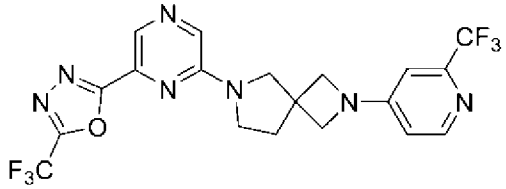
【2380】 步驟4：6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序T，使用6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.13 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(90 mg，18%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【2381】 步驟5：2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序H，使用6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(60 mg)。MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。

【2382】 步驟6：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序I，使用2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.175 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(38.3 mg，0.21 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(31.2 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H),

8.30 - 8.23 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$。

實例1024：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑



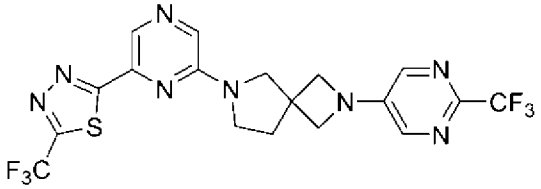
【2383】 步驟1：6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯。在N_2氛圍下，向6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.13 mmol，1.0當量)於THF (9.00 mL)中之混合物中添加勞森氏試劑(Lawesson's Reagent) (1.34 g，5.62 mmol，5.0當量)。在70℃下，在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH = 5/1溶離，得到呈黃色固體狀之6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(170 mg，35%)。MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。

【2384】 **步驟2：2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑**：按照通用程序H，使用6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(170 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(100 mg)。MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$。

【2385】 **步驟3：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑**：按照通用程序I，使

用2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(50 mg，0.153 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(33.4 mg，0.183 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑(10 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 472 $[M+H]^+$。

實例1025：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2386】 步驟1：6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用6-氯吡啡-2-甲酸酯(1 g，5.78 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，5.78 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，49%)。MS m/z: 349 $[M+H]^+$。

【2387】 **步驟2：6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序S，使用6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，2.88 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(900 mg，90%)。MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$

【2388】 **步驟3：6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AF，使用6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(900 mg，2.58 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，90%)。MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$

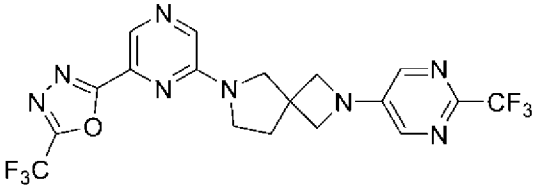
【2389】 **步驟4：6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序T，使用6-(6-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.13 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(160 mg，32%)。MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。

【2390】 **步驟5：2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑**：按照通用程序H，使用6-(6-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(160 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(100 mg)。MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。

【2391】 **步驟6：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序Y，使用2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(80 mg，0.245 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(66.7 mg，0.294 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(三氟甲基)-

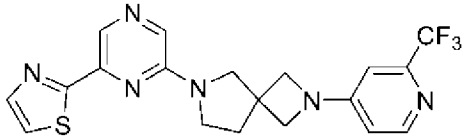
5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(65.1 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS m/z: 489 $[M+H]^+$。

實例1026：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑



【2392】步驟1：2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑：按照通用程序Y，使用2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(80 mg，0.245 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(66.7 mg，0.294 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之2-(三氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噁二唑(15.3 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 473.05 $[M+H]^+$。

實例1027：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)噻唑

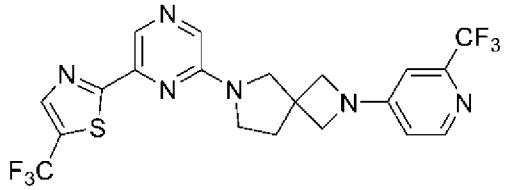


【2393】步驟1：6-(6-溴吡啡-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(400 mg，1.36 mmol，1.00當量)及2,6-二溴吡啉(388 mg，1.63 mmol，1.20當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(400 mg，70.9%)。MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$。

【2394】 **步驟2：2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)噻唑**：按照通用程序X，使用6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg，0.362 mmol，1.00當量)及2-(三丁基錫烷基)噻唑(203 mg，0.543 mmol，1.50當量)作為起始材料，$Pd(PPh3)_2Cl_2$ ((25.4 mg，0.036 mmol，0.100當量)作為催化劑，得到呈黃色固體狀之2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)噻唑(39.8 mg，26.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 4.19 - 3.90 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.40 (t, 2H). MS *m/z*: 419.10 $[M+H]^+$。

實例1028：5-(三氟甲基)-2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)噻唑

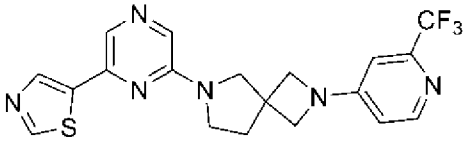


【2395】 步驟1：6-(6-(三丁基錫烷基)吡啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序X，使用6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(200 mg，0.48

mmol，1.0當量)及Sn_2nBu_6 (560 mg，0.96 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-(6-(三丁基錫烷基)吡啡-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(120 mg，40%)。MS *m/z*: 626 $[M+H]^+$。

【2396】 **步驟2：5-(三氟甲基)-2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)噻唑**：按照通用程序X，使用6-(6-(三丁基錫烷基)吡啡-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(120 mg，0.192 mmol，1.0當量)及2-溴-5-(三氟甲基)噻唑(50 mg，0.21 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(三氟甲基)-2-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)噻唑(19.4 mg，21%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 487.15 $[M+H]^+$。

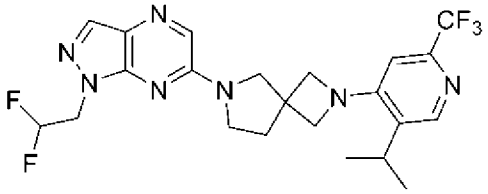
實例1029：5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)噻唑



【2397】 步驟1：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噻唑：按照通用程序L，使用5-溴噻唑(50 mg，0.305 mmol，1.0當量)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (232 mg，0.915 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噻唑(50 mg，77%)。MS *m/z*: 212 $[M+H]^+$。

【2398】 **步驟2：5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)噻唑**：按照通用程序L，使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噻唑(50 mg，0.237 mmol，1.0當量)及6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(98.1 mg，0.237 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)噻唑(53 mg，53%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z:419 $[M+H]^+$。

實例1030：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-異丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

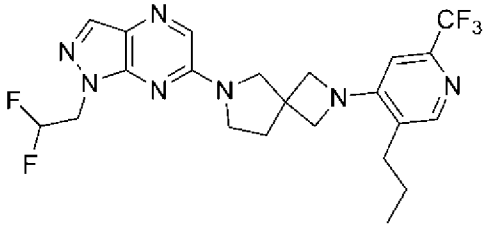


【2399】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序L，使用6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(150 mg，0.289 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(97.3 mg，0.578 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(120 mg，86%)。MS m/z: 480

$[M+H]^+$。

【2400】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-異丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序U，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.209 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-異丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(26.8 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 6.80 - 6.17 (m, 2H), 4.68 (td, 2H), 4.25 - 4.00 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS *m/z*: 482.10 $[M+H]^+$。

實例1031：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

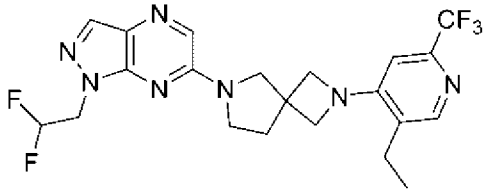


【2401】 步驟1：(*E*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序L，使用6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(150 mg，0.289 mmol，1.0當量)及(*E*)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(97.3 mg，0.578 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體

狀之(*E*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(140 mg，85%)。MS *m/z*: 480 $[M+H]^+$。

【2402】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序U，使用(*E*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-(丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，0.217 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-丙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(22.1 mg，21%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 7.96 (m, 3H), 6.80 - 6.15 (m, 2H), 4.73 (td, 2H), 4.35 - 4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS *m/z*: 482.10 $[M+H]^+$。

實例1032：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

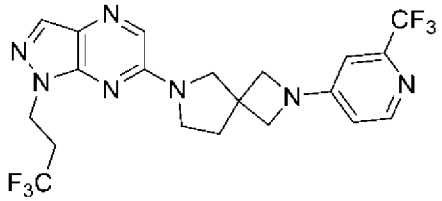


【2403】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序L，使用6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(150 mg，0.289 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(72.9 mg，0.578

mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，74%)。MS *m/z*: 466 $[M+H]^+$。

【2404】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序U，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.215 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(40.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.10 (m, 3H), 6.64 - 6.22 (m, 2H), 4.69 (td, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 468.15 $[M+H]^+$。

實例1033：6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

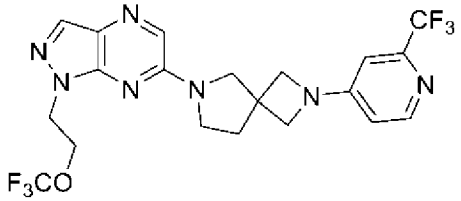


【2405】 步驟1：6-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(400 mg，2.59 mmol，1.0當量)及1,1,1-三氟-3-碘丙烷(696 mg，3.11 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(250 mg，39%)。MS *m/z*: 251 $[M+H]^+$

【2406】 **步驟2：6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]**

辛-6-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用6-氯-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(50 mg，0.2 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(51.3 mg，0.2 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(38 mg，40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 472.2 $[M+H]^+$。

實例1034：1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

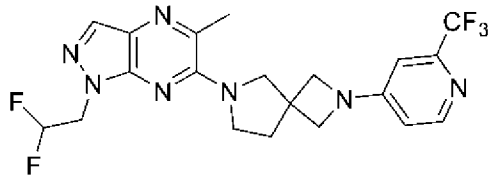


【2407】 步驟1：6-氯-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷(200 mg，1.04 mmol，1.0當量)及6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(192 mg，1.24 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，22%)。MS *m/z*: 267 $[M+H]^+$。

【2408】 **步驟2：1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(50 mg，0.188 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

烷(57.9 mg，0.226 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(28.2 mg，30%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$。

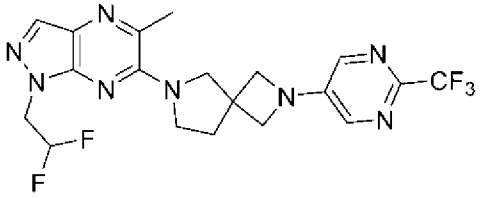
實例1035：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2409】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序D，使用1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，325 μmol，1.0當量)及4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(73 mg，324 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(18.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 6.46 - 6.29 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).MS *m/z*: 454.15 $[M+H]^+$。

實例1036：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2410】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(500 mg，2.29 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(533 mg，2.52 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(600 mg，32%)。MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

【2411】 **步驟2：4-(6-側氧基-5-((3-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啡-7-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯**：按照通用程序V，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，0.51 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (32.4 mg，0.56 mmol，1.1當量)作為試劑，得到呈黃色固體狀之4-(6-側氧基-5-((3-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啡-7-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(170 mg，50%)。MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

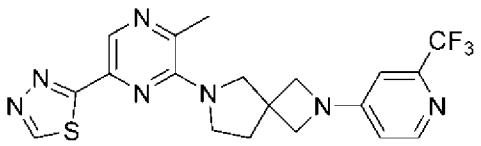
【2412】 **步驟3：6-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序L，使用4-(6-側氧基-5-((3-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啡-7-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(170 mg，0.40 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(119 mg，1.98 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之粗產物6-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg)。MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$。

【2413】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序H，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

【2414】 **步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.33 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(73.3 mg，0.32 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(18.4 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.47 - 6.15 (m, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 455.15 $[M+H]^+$。

實例1037：2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2415】 步驟1：6-(6-氯-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用3,5-二氯-2-甲基吡啡(1 g，6.14

mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.57 g，7.36 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-氯-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.4 g，67%)。MS *m/z*: 339 $[M+H]^+$。

【2416】 步驟2：6-(6-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序N，使用6-(6-氯-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(1.4 g，4.13 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(600 mg，40%)。MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$。

【2417】 步驟3：6-(6-(肼羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序S，使用6-(6-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(600 mg，1.66 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色油狀之6-(6-(肼羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(540 mg，90%)。MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$

【2418】 步驟4：6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序AF，使用6-(6-(肼羰基)-5-甲氧基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(540 mg，1.49 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，60%)。MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$

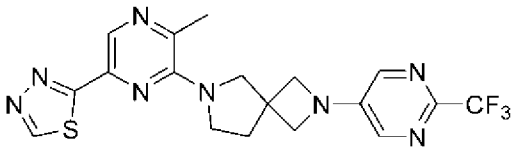
【2419】 步驟5：6-(3-甲基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序T，使用6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-3-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，0.895 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之6-(3-甲基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(180 mg，51%)。MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$。

【2420】 步驟6：2-(5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序H，使用6-(3-甲基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-甲氧基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(120 mg)。MS *m/z*: 289 $[M+H]^+$。

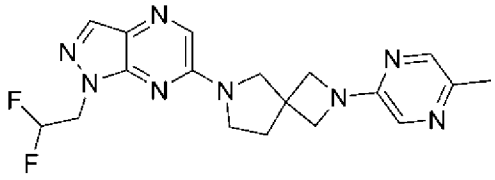
【2421】 步驟7：2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序I，使用2-(3-甲氧基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.208 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(45.4 mg，0.250 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(27.1 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 434.05 $[M+H]^+$。

實例1038：2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2422】 步驟1：2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序Y，使用2-(5-甲基-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.208 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(56.6 mg，0.25 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑(24.6 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 435 $[M+H]^+$。

實例1039：6-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮



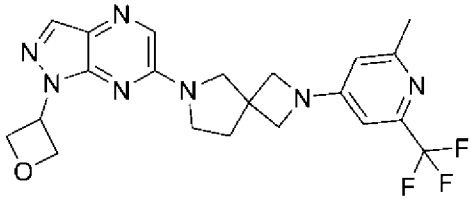
【2423】 步驟1：2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.943 mmol，1.0當量)及2-溴-5-甲基吡啡(164 mg，0.943 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (80.3 mg，0.095 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，60%)。MS m/z: 305 $[M+H]^+$。

【2424】 **步驟2：2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸

三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg)。MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$。

【2425】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg，0.489 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(107 mg，0.489 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-甲基吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100.2 mg，65%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.01 (q, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 5H). MS *m/z*: 387.2 $[M+H]^+$。

實例1040：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



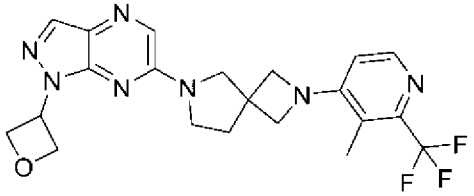
【2426】 步驟1：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(48.7 mg，229 μmol，1.0當量)及4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(50 mg，229 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(65 mg，88%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【2427】 **步驟2：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-

基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(65 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(50 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【2428】 **步驟3：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(40 mg，147 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(34.2 mg，162 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44.8 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (tt, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 446.2 $[M+H]^+$。

實例1041：6-(2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2429】 步驟1：4-(6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2-(三氟甲基)菸酸：按照通用程序I，使用4-氯-2-(三氟甲基)菸酸(350 mg，1.55 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(386 mg，1.55 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之4-

(6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2-(三氟甲基)菸酸(400 mg，64%)。MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

【2430】 **步驟2：2-(3-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序Q，使用4-(6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-2-(三氟甲基)菸酸(400 mg，997 μmol)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-(3-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，52%)。MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$。

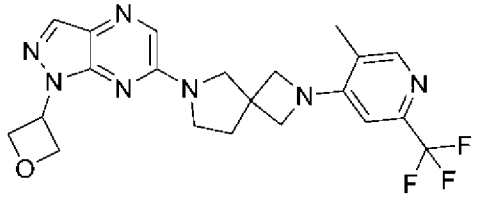
【2431】 **步驟3：2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯。**在80℃下攪拌2-(3-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，0.258 mmol，1.0當量)及Et_3SiH (240 mg，2.06 mmol，8.0當量)以及$PdCl_2$ (4.58 mg，0.026 mmol，0.1當量)於EtOH (2 mL)中之溶液2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。經由薄矽藻土墊過濾所得混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相Combi-flash純化，用MeCN:水之梯度溶離。此產生2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(30 mg，31%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【2432】 **步驟4：2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(30 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(30 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【2433】 **步驟5：6-(2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜**

螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(30 mg，0.081 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(25.6 mg，0.121 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之6-(2-(3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(16 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). MS *m/z*: 446.35 $[M+H]^+$。

實例1042：6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

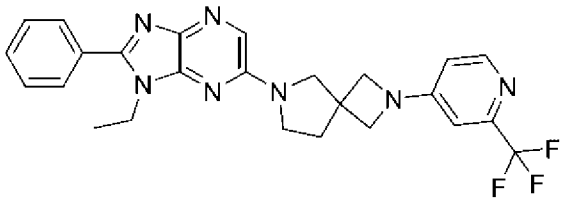


【2434】 步驟1：6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75 mg，0.223 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(56.4 mg，0.268 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(95 mg，83%)。MS *m/z*: 510 $[M+H]^+$。

【2435】 **步驟2：6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程

序L，使用6-(2-(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(75 mg，0.147 mmol，1.0當量)及三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(55.3 mg，0.441 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(16.4 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.96 - 5.73 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). MS *m/z*: 446.15[M+H]$^+$。

實例1043：1-乙基-2-苯基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡



【2436】步驟1：(*E*)-*N*-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)苯甲亞胺酸乙酯。在100℃下，在空氣氛圍下，攪拌5-溴吡啡-2,3-二胺(500 mg，2.645 mmol，1當量)於(三乙氧基甲基)苯中之溶液3天。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體之(*E*)-*N*-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)苯甲亞胺酸乙酯(500 mg，58%)。MS *m/z*: 321 [M+H]$^+$。

【2437】**步驟2：6-溴-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡。**在120℃下，在空氣氛圍下，攪拌(*E*)-*N*-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)苯甲亞胺酸乙酯(500 mg，1.557 mmol，1當量)於DMF中之混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (3×5 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×3 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。減壓濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之6-溴-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(300 mg，70%)。MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。

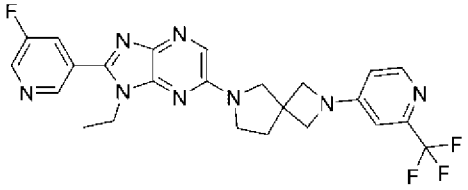
【2438】 步驟3：6-溴-1-乙基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡：按照通用程序K，使用6-溴-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(120 mg，0.436 mmol，1當量)及碘乙烷(81.6 mg，0.523 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-溴-1-乙基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(100 mg，75%)。MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。

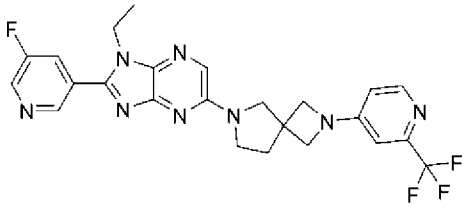
【2439】 步驟4：1-乙基-2-苯基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡：按照通用程序Y，使用6-溴-1-乙基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啡(98.99 mg，0.326 mmol，1.2當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(70 mg，0.272 mmol，1.00當量)作為起始材料，RuPhos Pd G3 (12.70 mg，0.027 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈淺黃色固體狀之1-乙基-2-苯基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(11.8 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 480.10 $[M+H]^+$。

實例1044：1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡，

實例1045：1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡





【2440】 步驟1：N-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)-5-氟菸鹼醯胺：按照通用程序G，使用5-氟菸酸(1 g，7.09 mmol，1.0當量)及5-溴吡啡-2,3-二胺(2.13 g，11.3 mmol，1.6當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之N-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)-5-氟菸鹼醯胺(500 mg，22%)。MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。

【2441】 **步驟2：5-溴-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡。**在0℃下，在空氣氛圍下，攪拌N-(3-胺基-5-溴吡啡-2-基)-5-氟菸鹼醯胺(500 mg，1.60 mmol，1.0當量)於AcOH (5 mL)中之混合物。在120℃下，在空氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)中和至pH 7。所得混合物用DCM:MeOH=10/1 (3×60 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (0-30%，20 min)溶離，得到呈黃色油狀之5-溴-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(220 mg，46%)。MS *m/z*: 294 $[M+H]^+$。

【2442】 **步驟3：5-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡；6-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡**：按照通用程序K，使用5-溴-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(220 mg，

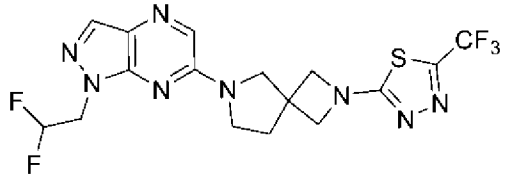
0.75 mmol，1.0當量)及碘乙烷(175 mg，1.12 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡及6-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(兩種異構物) (80 mg，33%)。MS *m/z*: 322 $[M+H]^+$。

【2443】 步驟4：1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡；1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基) 吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡：按照通用程序Y，使用5-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡及6-溴-1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(兩種異構物) (80 mg，0.249 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(73 mg，0.249 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(16.1 mg，24%)及呈黃色固體狀之1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡(34.4 mg，43%)。

【2444】 1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 - 6.38 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

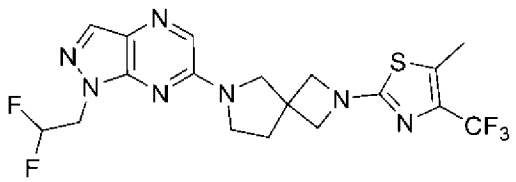
【2445】 **1-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉**^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.42 - 6.40 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

實例1046：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑



【2446】 步驟1：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序I，使用2-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(90 mg，0.248 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，273 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(62.7 mg，56%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.05 (m, 2H), 6.66 - 6.29 (m, 1H), 4.69 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447.15 $[M+H]^+$。

實例1047：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑



【2447】 步驟1：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啡(200 mg，0.915 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(233 mg，1.09 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，69%)。MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

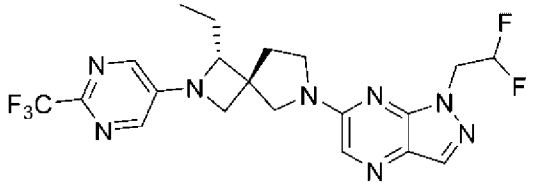
【2448】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序H，使用6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(240 mg)作為起始材料，得到粗產物1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(200 mg)。MS *m/z*: 295 $[M+H]^+$。

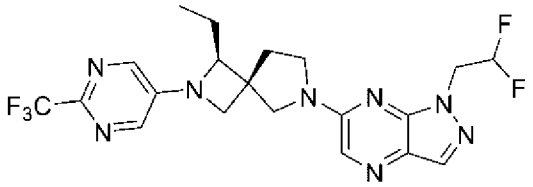
【2449】 **步驟3：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑**：按照通用程序Y，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(200 mg，0.680 mmol，1.0當量)及2-溴-5-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑(167 mg，0.680 mmol，1.0當量)作為起始材料，RuPhos Palladacycle Gen.3 (56 mg，0.068 mmol，0.1當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑(39 mg，12%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.76 -

4.61 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 460.15 $[M+H]^+$。

實例1048：1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*R*,4*S*)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

實例1049：1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*S*,4*S*)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉





【2450】 步驟1：(*Z*)-2-甲基-N-亞丙基丙烷-2-亞磺醯胺。在60℃下攪拌2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.57 g，54.2 mmol，1.05當量)、丙醛(3 g，51.6 mmol，1.00當量)及$Ti(OEt)_4$ (17.7 g，77.5 mmol，1.5當量)於THF (30 mL)中之溶液4 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈無色油狀之(*Z*)-2-甲基-N-亞丙基丙烷-2-亞磺醯胺(7 g，84%)。MS *m/z*: 162 $[M+H]^+$。

【2451】 **步驟2：1-苯甲基-3-(1-((三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)吡咯啶-3-甲酸乙酯。**在-78℃下，在氮氣氛圍下，1-苯甲基吡咯啶-3-甲酸乙酯(6.94 g，29.8 mmol，3.0當量)於THF (20 mL)中之溶液用LDA (39.7 mL，39.7 mmol，4.0當量)處理1.5 h，隨後在-78℃下逐滴添加(*Z*)-2-甲基-N-亞丙基丙烷-2-亞磺醯胺(1.6 g，9.9 mmol，1.0當量)。反應物在0℃下用飽和NH_4Cl (水溶液)淬滅。所得混合物用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈棕色

油狀之1-苯甲基-3-(1-((三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(800 mg，20%)。MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$。

【2452】 **步驟3：*N*-(1-(1-苯甲基-3-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**：按照通用程序Q，使用1-苯甲基-3-(1-((三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(350 mg，0.88 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之*N*-(1-(1-苯甲基-3-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(210 mg，67%)。MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$。

【2453】 **步驟4：6-苯甲基-2-(三級丁基亞磺醯基)-1-乙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷。**在室溫下，攪拌*N*-(1-(1-苯甲基-3-(羥基甲基)吡咯啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(210 mg，0.596 mmol，1當量)、TsCl (136 mg，0.715 mmol，1.2當量)及NaH (36 mg，1.49 mmol，2.5當量)於DMF (3 mL)中之溶液隔夜。所得混合物用EtOAc (30 mL)萃取。經合併之有機層用水(3×15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈無色油狀之6-苯甲基-2-(三級丁基亞磺醯基)-1-乙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(165 mg，82.80%)。MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$。

【2454】 **步驟5：6-苯甲基-1-乙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽。**在0℃下，攪拌6-苯甲基-2-(三級丁基亞磺醯基)-1-乙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(165 mg，0.493 mmol，1.0當量)及含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(0.49 mL，1.97 mmol，4.0當量)於Et_2O (2 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。粗產物(100 mg)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*:

231 $[M+H]^+$。

【2455】 **步驟6：6-苯甲基-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序Y，使用6-苯甲基-1-乙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(100 mg，0.433 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(147 mg，0.649 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-苯甲基-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(90 mg，55%)。MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$。

【2456】 **步驟7：1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序U，使用6-苯甲基-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(90 mg，0.239 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(45 mg，66%)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

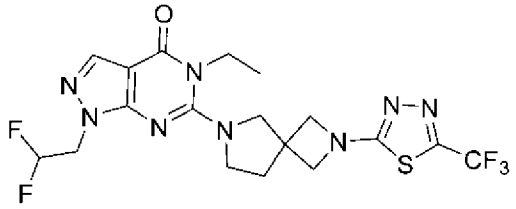
【2457】 **步驟8：1-(2,2-二氟乙基)-6-(1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(45 mg，0.157 mmol，1.0當量)及5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(38 mg，0.173 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到1-(2,2-二氟乙基)-6-(1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(30 mg)。粗產物(30 mg)藉由用以下條件之製備型HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：10 mmol NH_4HCO_3 + 0.05% NH_3H_2O，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：48% B至54% B，10 min，54% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：8.57/9.35；輪數：0)，得到1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*S*,4*S*)-1-乙

基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(9 mg，12%)及呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*R*,4*S*)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(9 mg，12%)。

【2458】 **1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*R*,4*S*)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**MS *m/z*: 469.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 19.1 Hz, 2H), 6.61 - 6.28 (m, 1H), 4.67 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 36.8, 9.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.25 $[M+H]^+$。

【2459】 **1-(2,2-二氟乙基)-6-((1*S*,4*S*)-1-乙基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**MS *m/z*: 469.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 - 8.13 (m, 4H), 6.61 - 6.28 (m, 1H), 4.67 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.26 -4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 3H), 3.66 - 3.56 (s, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.2 $[M+H]^+$。

實例1050：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2460】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(500 mg，2.35 mmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(488 mg，2.59 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(380 mg，44%)。MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$。

【2461】 **步驟2：2-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序H，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(370 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(300 mg)。MS *m/z*: 265 $[M+H]^+$。

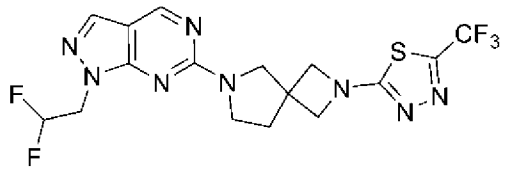
【2462】 **步驟3：5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(100 mg，0.276 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(氧雜環己烷-2-基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(93 mg，0.331 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，70%)。MS *m/z*: 511 $[M+H]^+$。

【2463】 **步驟4：5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序H，使用5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg)作為起始材料，得到粗產物5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-

1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，83%)。MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。

【2464】**步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，0.164 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(38 mg，180 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(20.6 mg，25%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.43 (tt, *J* = 55.0, 4.0 Hz, 1H), 4.58 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 491.25 $[M+H]^+$。

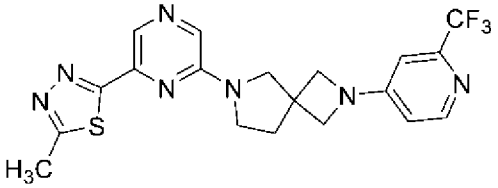
實例1051：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑



【2465】步驟1：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(90 mg，0.412 mmol，1.0當量)及2-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(180 mg，453 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(30 mg，16%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.66 - 6.28 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.66 (br, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447.20 $[M+H]^+$。

實例1052：2-甲基-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2466】 步驟1：6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用(500 mg，2.89 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(739 mg，3.47 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(650 mg，64%)。MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$。

【2467】 **步驟2：6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序S，使用6-(6-(甲氧基羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(650 mg，1.87 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，77.0%)。MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$

【2468】 **步驟3：6-(6-(2-乙醯基肼-1-羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序AF，使用6-(6-(肼羰基)吡啡-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(480 mg，1.38 mmol，

1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之6-(6-(2-乙醯基肼-1-羰基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，74%)。MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$

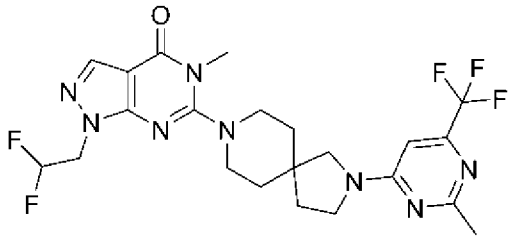
【2469】 **步驟4：6-(6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯**：按照通用程序T，使用6-(6-(2-甲醯基肼-1-羰基)-5-甲氧基吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，1.03 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃綠色固體狀之6-(6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，25%)。MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$。

【2470】 **步驟5：2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序H，使用6-(6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑(60 mg)。MS *m/z*: 289 $[M+H]^+$。

【2471】 **步驟6：2-甲基-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序I，使用2-(6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.208 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(45.6 mg，0.249 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-甲基-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(18.1 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78

(s, 3H), 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 434.1 [M+H]$^+$。

實例1053：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



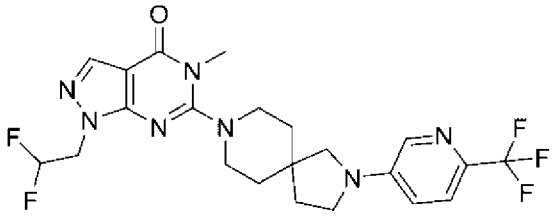
【2472】 步驟1：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶(100 mg，0.51 mmol，1.0當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(534 mg，0.56 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg，32%)。MS *m/z*: 401 [M+H]$^+$。

【2473】 **步驟2：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(90 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90 mg)。MS *m/z*: 301 [M+H]$^+$。

【2474】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(90 mg，0.30 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(81.8 mg，0.33 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-

甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(46.4 mg，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 42.2 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.8, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 14.7 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.73 (s, 4H).MS *m/z*: 513.15[M+H]$^+$。

實例1054：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2475】 步驟1：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg，70%)。MS *m/z*: 386 [M+H]$^+$。

【2476】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(140 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(140 mg)。MS *m/z*: 286 [M+H]$^+$。

【2477】 **步驟3：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(6-(三氟甲**

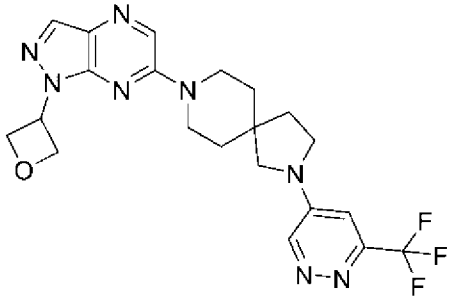
基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(140 mg，0.490 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，0.261 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(110 mg，60%)。MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$。

【2478】 步驟4：5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(110 mg，0.212 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，65%)。MS *m/z*: 434 $[M+H]^+$。

【2479】 步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70.0 mg，0.162 mmol，1.0當量)及CHF_2CH_2OTf (69.4 mg，0.324 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(20.2 mg，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.03 (d, 2H), 7.51

(d, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.20 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 5H), 3.39 - 3.15 (m, 6H), 2.06 (t, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 4H). MS *m/z*: 498 $[M+H]^+$。

實例1055：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒啡-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2480】 步驟1：4-溴-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺。在0℃下，向6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(1000 mg，6.13 mmol，1.0當量)及$NaHCO_3$ (1.55 g，18.3 mmol，3.0當量)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Br_2 (980 mg，6.13 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。所得混合物用EtOAc (30 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用已烷:EtOAc溶離，得到呈黃色固體狀之4-溴-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(750 mg，42%)。MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$。

【2481】 **步驟2：2-[3-胺基-6-(三氟甲基)嗒啡-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用4-溴-6-(三氟甲基)嗒啡-3-胺(750 mg，3.10 mmol，1.0當量)及2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(744 mg，3.10 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-[3-胺基-6-(三氟甲基)嗒啡-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(700 mg，56%)。MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

【2482】 **步驟3：2-[6-(三氟甲基)嗒啡-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**

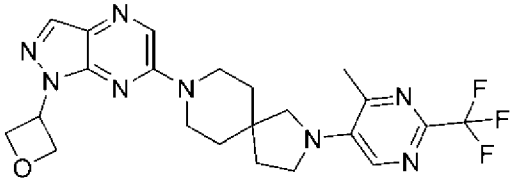
-8-甲酸三級丁酯。在0℃下，向2-[3-胺基-6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(700 mg，1.75 mmol，1.0當量)及亞硝酸三級丁酯(360 mg，3.50 mmol，2.0當量)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加柳酸(23.4 mg，0.17 mmol，0.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。真空濃縮所得混合物。殘餘物用Combi-flash (40 g矽膠管柱)純化，用已烷:EtOAc之梯度溶離，得到呈無色半固體狀之2-[6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，17%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2483】 步驟4：2-[6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-[6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-[6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

【2484】 步驟5：8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒呯-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-[6-(三氟甲基)嗒呯-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(60 mg，0.155 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯(32.6 mg，0.155 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡呯-6-基)-2-(6-(三氟甲基)嗒呯-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(11.5 mg，16.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.93 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 3.83 (dtd, *J* = 19.4, 13.5, 5.0 Hz, 4H), 3.63 (br, 1H), 3.42 (br, 1H), 2.12 (t, *J* = 6.9

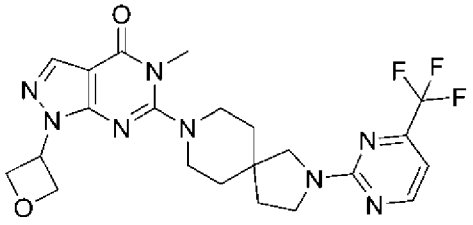
Hz, 2H), 1.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H). MS *m/z*: 461.15 $[M+H]^+$。

實例1056：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2485】 步驟1：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(30 mg，0.10 mmol，1.00當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(21.1 mg，0.10 mmol，1.00當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-8-(1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(36.0 mg，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 5.89 (h, 1H), 5.06 (t, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 475.15 $[M+H]^+$。

實例1057：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2486】 步驟1：2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)及2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶(76

mg，0.415 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，75%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2487】 **步驟2：2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

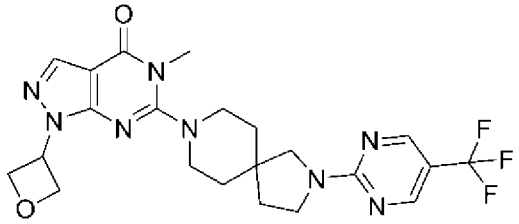
【2488】 **步驟3：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg，0.418 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(112 mg，0.418 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，50%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2489】 **步驟4：5-甲基-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.193 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡

唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，70%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

【2490】 **步驟5：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，0.184 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(114 mg，0.552 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(17.2 mg，20%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.53 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.85 (q, 1H), 5.30 (t, 2H), 5.11 - 5.01 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.01 (t, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 4H). MS *m/z*: 491.2 $[M+H]^+$。

實例1058：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2491】 步驟1：2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.415 mmol，1.0當量)及2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(75.9 mg，0.415 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg，60%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2492】 **步驟2：2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(130 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(130 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

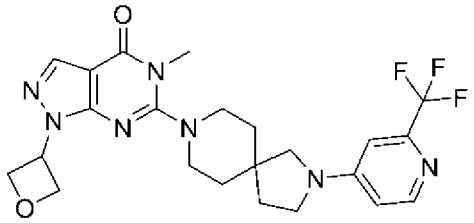
【2493】 **步驟3：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(130 mg，0.453 mmol，1.8當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(65.6 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，70%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2494】 **步驟4：5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.193 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70.0 mg，85%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

【2495】 **步驟5：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：

按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70.0 mg，0.161 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(100 mg，0.483 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(13.5 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 5.89 - 5.78 (m, 1H), 5.28 (t, 2H), 5.03 (dd, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.82 (t, 4H). MS *m/z*: 491.05 $[M+H]^+$。

實例1059：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2496】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.245 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(226 mg，1.245 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(340 mg，60%)。MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【2497】 步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(340 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(340 mg)。MS *m/z*: 286

$[M+H]^+$。

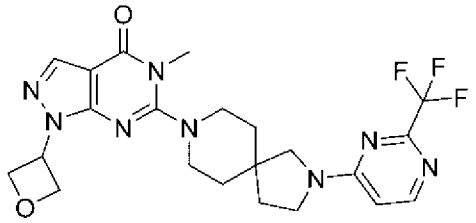
【2498】 **步驟3：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(340 mg，1.19 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(320 mg，1.19 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(290 mg，50%)。MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$。

【2499】 **步驟4：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(290 mg，0.56 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，55%)。MS *m/z*: 434 $[M+H]^+$。

【2500】 **步驟5：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，0.415 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(256 mg，1.24 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-

(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(14.6 mg，25%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.80 (p, 1H), 5.11 - 4.80 (m, 4H), 3.45 (d, 8H), 3.25 - 3.02 (m, 3H), 1.96 (t, 2H), 1.72 (t, 4H). MS *m/z*: 490.15 $[M+H]^+$。

實例1060：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2501】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，1.25 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(226 mg，1.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，70%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2502】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序H，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(360 mg)。MS *m/z*: 287 $[M+H]^+$。

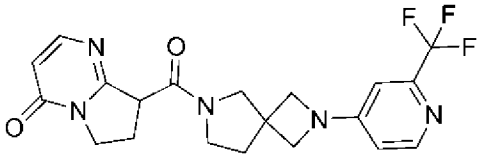
【2503】 **步驟3：5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(360 mg，1.25 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃

-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(330 mg，1.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(300 mg，60%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2504】 **步驟4：5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(300 mg，0.578 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(210 mg，60%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

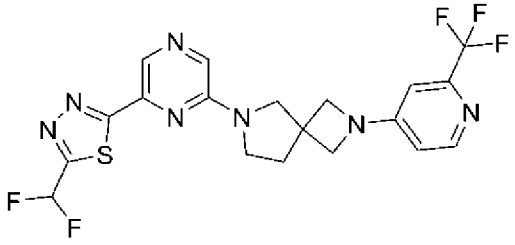
【2505】 **步驟5：5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(210 mg，0.483 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(298 mg，1.45 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(33.9 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 4H), 3.71 - 3.49 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 2.00 (t, 1H), 1.92 (t, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 4H). MS *m/z*: 491.15 $[M+H]^+$。

實例1061：8-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-a]嘧啶-4(6*H*)-酮



【2506】步驟1：8-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-4(6*H*)-酮：按照通用程序G，使用(*S*)-4-側氧基-4,6,7,8-四氫吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-8-甲酸(80 mg，0.44 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸(130 mg，0.44 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之8-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-4(6*H*)-酮(76.9 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 5H), 3.79 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 3H). MS *m/z*: 420.1 $[M+H]^+$。

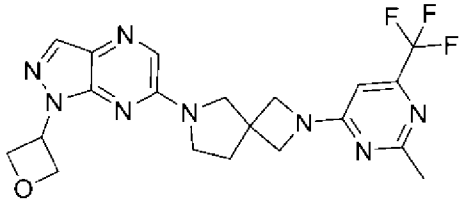
實例1062：2-(二氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑



【2507】步驟1：2-(二氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啡-2-基)-1,3,4-噻二唑：按照通用程序X，使用6-(6-(三丁基錫烷基)吡啡-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷(40 mg，64 μmol，1.0當量)及2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(16.5 mg，77 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(二氟甲基)-5-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啉-2-基)-1,3,4-噻二唑(5.8 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 53.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.42 (s, 2H). MS *m/z*: 470.05 $[M+H]^+$。

實例1063：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2508】 步驟1：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(4 g，18.8 mmol，1.0當量)及4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶(4.07 g，20.7 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(5 g，71%)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

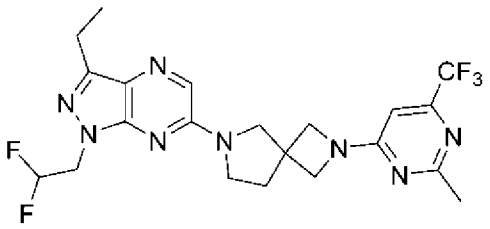
【2509】 步驟2：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽：按照通用程序H，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(5 g)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(3.4 g)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【2510】 步驟3：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡。

【2511】 按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(3.4 g，12.5 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(2.89 g，13.7 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由用EtOH (6 mL)濕磨純化，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(2.2 g，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.94 - 5.82 (m, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 447.1 $[M+H]^+$。

實例1064：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2512】 步驟1：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序L，使用3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(240 mg，0.400 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(308 mg，2.00 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈棕色油狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(140 mg，

66%)。MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

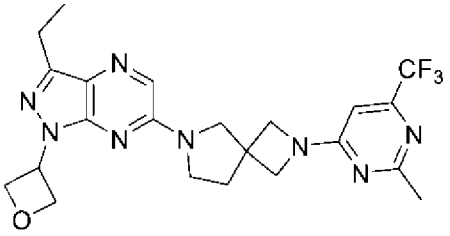
【2513】 步驟2：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序U，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(140 mg，0.280 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈棕色油狀之3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，64%)。MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

【2514】 步驟3：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序M，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，0.199 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(65 mg，54%)。MS *m/z*: 419 $[M+H]^+$。

【2515】 步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(60 mg，0.143 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(92.1 mg，0.429 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(13.8

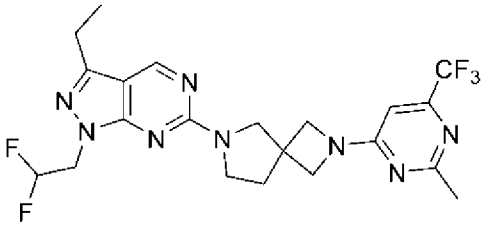
mg，19.6%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 6.66 - 6.22 (m, 2H), 4.61 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 483.20 $[M+H]^+$

實例1065：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2516】步驟1：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啡(160 mg，0.382 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(157 mg，0.764 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(26.6 mg，14.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.87 - 5.74 (m, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.96-4.91 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (q, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 495.20 $[M+H]^+$。

實例1066：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2517】 步驟1：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(250 mg，1.00 mmol，1.0當量)及4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶(217 mg，1.10 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(300 mg，80%)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

【2518】 **步驟2：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(300 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(300 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【2519】 **步驟3：3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(300 mg，1.10 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(441 mg，1.21 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(400 mg，44%)。MS *m/z*: 601 $[M+H]^+$。

【2520】 **步驟4：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜**

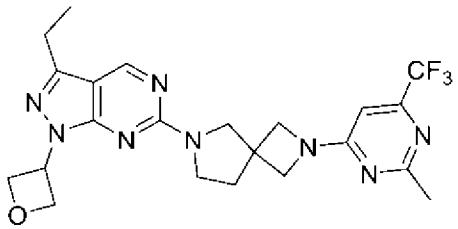
螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序L，使用3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(400 mg，0.67 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(513 mg，3.33 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之粗產物6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg)。MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。

【2521】 步驟5：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序U，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，0.60 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg)。MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$。

【2522】 步驟6：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序M，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，0.59 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(130 mg，52%)。MS *m/z*: 419 $[M+H]^+$。

【2523】 **步驟7：8-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-*a*]嘧啶-4(6*H*)-酮**：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(65 mg，0.16 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(40 mg，0.19 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(17.9 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 21.4 Hz, 4H), 4.06 (d, *J* = 44.4 Hz, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.28 - 1.26 (m, 1H). MS *m/z*: 483.2 $[M+H]^+$。

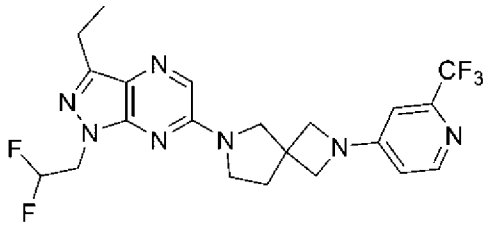
實例1067：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2524】 步驟1：3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(65 mg，0.16 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(38 mg，0.18 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(7.8 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 6.35 (s, 1H),

5.31 - 5.25 (m, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 21.4 Hz, 4H), 4.06 (d, *J* = 44.4 Hz, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.28 - 1.26 (m, 1H). MS *m/z*: 475.2 $[M+H]^+$。

實例1068：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

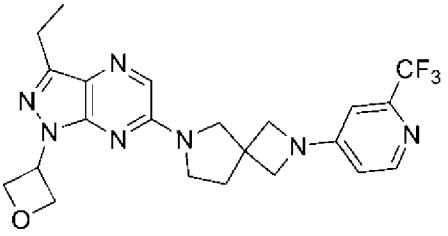


【2525】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序L，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.176 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(136 mg，0.880 mmol，5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*] 吡啡(50 mg，60%)。MS *m/z*: 466 $[M+H]^+$

【2526】**步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序U，使用1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*] 吡啡(40 mg，0.086 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(18.5 mg，42%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7

Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.28 (m, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.05 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

實例1069：3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2527】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(300 mg)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(300 mg)。MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

【2528】 **步驟2：3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(300 mg，1.16 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(467 mg，1.28 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，46%)。MS *m/z*: 586 $[M+H]^+$。

【2529】 **步驟3：1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-**

4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序L，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，0.51 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(395 mg，2.55 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，83%)。MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。

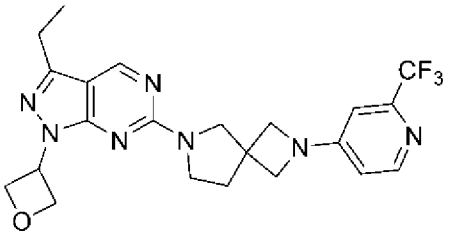
【2530】 步驟4：3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序U，使用1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，0.62 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg)。MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$。

【2531】 步驟5：3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序M，使用3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，0.62 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(130 mg，28%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【2532】 步驟6：3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序

K，使用3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(70 mg，0.17 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(43 mg，0.21 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-乙基-1-(氧雜環丁-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(13 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 - 4.89 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 460.1 $[M+H]^+$。

實例1070：3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2533】步驟1：3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸(300 mg，1.12 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(467 mg，1.28 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，46%)。MS *m/z*: 586 $[M+H]^+$。

【2534】 **步驟2：1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序L，使用3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，0.51 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(395 mg，2.56 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，46%)。MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。

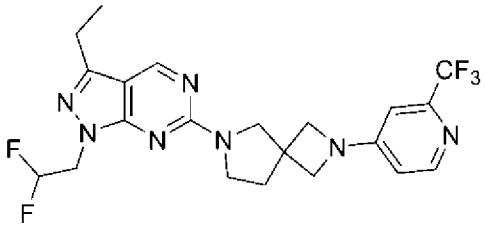
【2535】 **步驟3：3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序U，使用1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，0.62 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg)。MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$。

【2536】 **步驟4：3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序M，使用3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(300 mg，616 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(130 mg，28%)。MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。

【2537】 **步驟5：3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲**

基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(70 mg，0.17 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(43 mg，0.21 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(4.4 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.97 - 4.89 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 460.15 $[M+H]^+$。

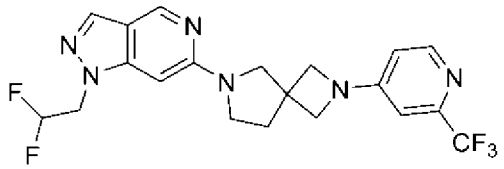
實例1071：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2538】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(100 mg，0.25 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(53 mg，0.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(11.4 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 6.43 - 6.06 (m, 2H), 4.56 (td, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 468.1 $[M+H]^+$。

實例1072：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶

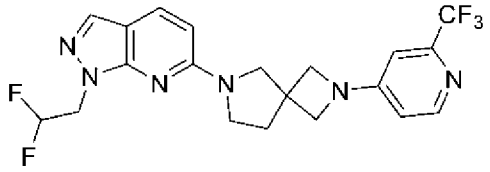


【2539】 步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(300 mg，1.95 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(627 mg，2.93 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(310 mg，73%)。MS *m/z*: 218 $[M+H]^+$。

【2540】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶**：按照通用程序Y，使用6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(50 mg，0.23 mmol，1.2當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(49.3 mg，0.192 mmol，1當量)作為起始材料，$Pd_2(dba)_3$ (17.5 mg，0.019 mmol，0.1當量)作為催化劑及BINAP (12.4 mg，0.019 mmol，0.1當量)作為配位體，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(60.2 mg，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.19 (m, 2H), 4.76 (td, *J* = 13.4 Hz, 3.4 Hz, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 4H),

3.71 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 439.15 $[M+H]^+$。

實例1073：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶

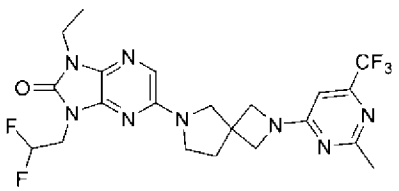


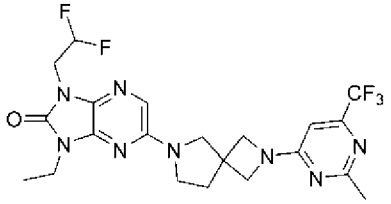
【2541】步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(200 mg，1.30 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(334 mg，1.56 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(80 mg，28%)。MS *m/z*: 218 $[M+H]^+$。

【2542】**步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(113 mg，0.442 mmol，1.2當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)吡唑并[3,4-*b*]吡啶鹽酸鹽(80 mg，0.368 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(22 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dt, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.7, 4.1 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 439.10 $[M+H]^+$。

實例1074：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-

基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；實例1075：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮





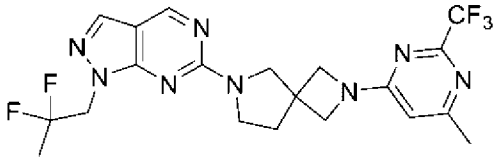
【2543】 步驟1：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮；1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮：按照通用程序Y，使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮及5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(兩種異構物) (55 mg，0.179 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(48.8 mg，0.179 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(19.3 mg，22%)及呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(10.9 mg，12%)。

【2544】 **3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮**^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.41 - 6.00 (m, 2H), 4.31 - 4.13 (m, 6H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H),

2.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 3H).MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

【2545】 **1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮**^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.16 (s, 1H), 6.37 - 5.97 (m, 2H), 4.32 - 4.17(m, 6H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

實例1076：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶

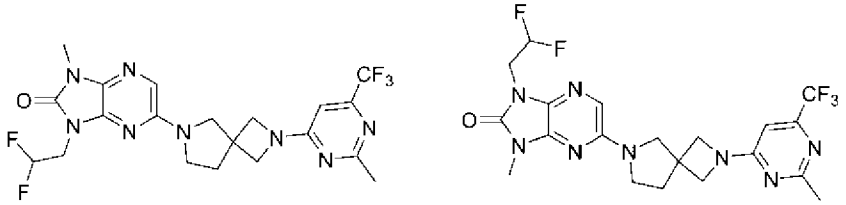


【2546】 步驟1：6-氯-1-(2,2-二氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(100 mg，647 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟丙酯(177 mg，776 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2,2-二氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(130 mg，86%)。MS *m/z*: 233 $[M+H]^+$

【2547】 **步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2,2-二氟丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(100 mg，430 μmol，1.0當量)及2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(128 mg，473 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(40.1 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.30 $[M+H]^+$。

實例1077：3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮；實例1078：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮



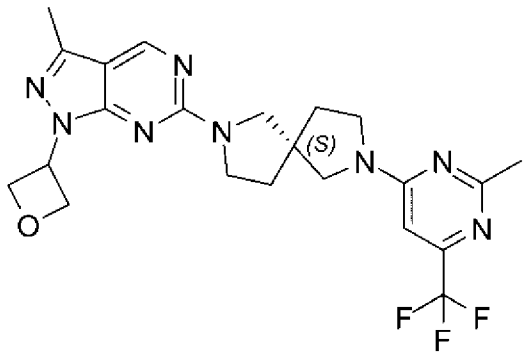
【2548】步驟1：3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮；1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮：按照通用程序Y，使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮及5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮(兩種異構物) (85.8 mg，0.294 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg，0.294 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-2-酮(26.3 mg，31%)及呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三

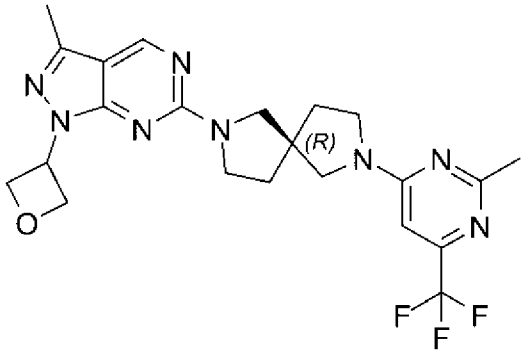
氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咯-2-酮(12.4 mg，23%)。

【2549】 **3-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咯-2-酮**^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.20 (s, 1H), 6.40 - 6.00 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 6H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).MS *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$。

【2550】 **1-(2,2-二氟乙基)-3-甲基-5-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咯-2-酮**^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.16 (s, 1H), 6.37 - 5.96 (m, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$。

實例1079：(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶；實例1080：(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]





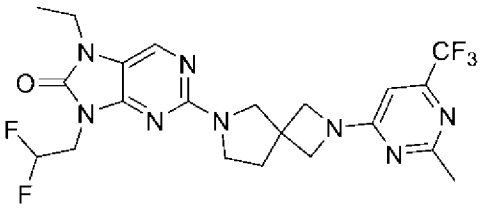
【2551】 步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。粗1-(2,2-二氟乙基)-3-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-

1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶藉由用以下條件之製備型HPLC純化(管柱：NB_CHIRALPAK AD-H，3*25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：IPA；流速：100 mL/min；梯度：等度25% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：246/210 nm；RT1(min)：4.87；RT2(min)：6.7；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：3 mL；輪數：3)，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(32.2 mg，22.23%)及呈白色固體狀之(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(30.2 mg，22.23%)。

【2552】 (*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 31.8 Hz, 4H), 3.74 - 3.49 (m, 8H), 2.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), MS *m/z*: 475.3 $[M+H]^+$。

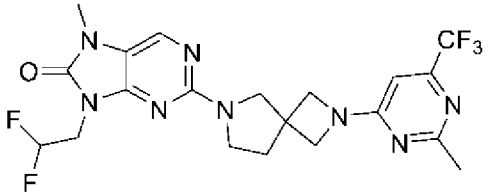
【2553】 (*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.79 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 4H), 3.76 - 3.45 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 4H), MS *m/z*: 475.2 $[M+H]^+$。

實例1081：9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



【2554】 步驟1：9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮：按照通用程序I，使用2-氯-9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(70 mg，0.267 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(87 mg，0.320 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(44 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 - 6.19 (m, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 6H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$。

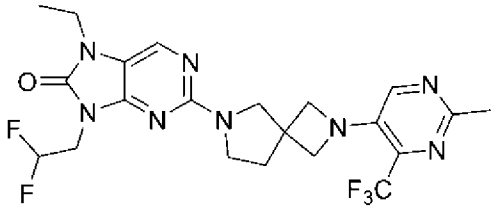
實例1082：9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



【2555】 步驟1：9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮：按照通用程序I，使用2-氯-9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮(80 mg，0.322 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(105 mg，0.386 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到

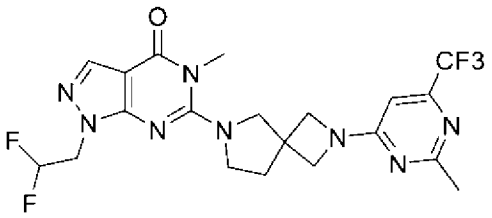
呈白色固體狀之9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(32.5 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 - 6.23 (m, 1H), 4.73 - 3.91 (m, 6H), 3.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 2H). MS *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$。

實例1083：9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



【2556】步驟1：9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮：按照通用程序I，使用2-氯-9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(50 mg，0.19 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(67.4 mg，0.247 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-2-(2-(2-甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(4.7 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.73 - 6.16 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 499.15 $[M+H]^+$。

實例1084：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2557】 步驟1：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

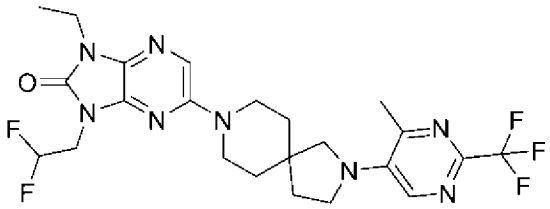
【2558】 **步驟2：5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg，0.55 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(147 mg，0.550 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(125 mg，50%)。MS *m/z*: 505 $[M+H]^+$。

【2559】 **步驟3：5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(125 mg，0.248 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，50%)。MS *m/z*: 421

$[M+H]^+$。

【2560】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80.0 mg，0.19 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(122 mg，0.57 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(47.2 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H), 4.18 - 3.98 (m, 4H), 3.81 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (t, 2H). MS *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$。

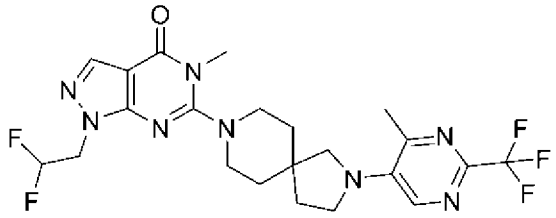
實例1085：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮



【2561】 步驟1：3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮：按照通用程序Y，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(40.0 mg，0.133 mmol，1.0當量)及5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啡-2-酮(40.8 mg，0.133 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-(2,2-二氟乙基)-1-乙基-5-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-

1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡咯-2-酮(20 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.23 (td, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 4H), 1.27 (t, 3H). MS *m/z*: 527.35 $[M+H]^+$。

實例1086：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2562】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序Y，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(600 mg，2.49 mmol，1.0當量)及5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(566 mg，2.49 mmol，1.0當量)作為起始材料，XPhos Pd G3 (105 mg，0.124 mmol，0.05當量)作為催化劑，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(870 mg，80%)。MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。

【2563】 **步驟2：2-(4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯**：按照通用程序V，使用2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(870 mg，2.25 mmol，1.0當量)作為起始材料，NCS (144 mg，2.47 μmol，1.1當量)作為試劑，得到呈白色固體狀之2-(4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(710 mg，60%)。MS *m/z*: 421 $[M+H]^+$。

【2564】 **步驟3：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序L，使用2-(4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-

2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(710 mg，1.69 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(102 mg，1.69 mol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(640 mg，70%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2565】 **步驟4：2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序H，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(640 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(640 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

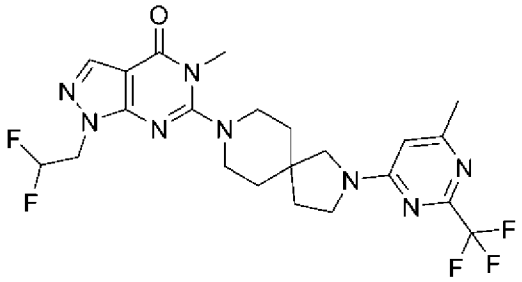
【2566】 **步驟5：5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(120 mg，0.399 mmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(107 mg，0.399 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，50%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2567】 **步驟6：5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，0.338 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之

5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(120 mg，60%)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2568】 **步驟7：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(110 mg，0.245 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(157 mg，0.735 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(62.8 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.66 (td, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.42 (s, 5H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.75 (q, 4H). MS *m/z*: 513.20 $[M+H]^+$。

實例1087：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2569】 步驟1：2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(250 mg，1.04 mmol，1.0當量)及4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶(245.4 mg，1.25 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體

狀之2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(360 mg，86%)。MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。

【2570】 **步驟2：2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(350 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(295 mg)。MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

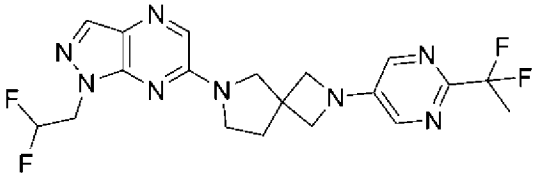
【2571】 **步驟3：5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(110 mg，366 μmol，1.0當量)及6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(98.4 mg，366 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(190 mg，97%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2572】 **步驟4：5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(170 mg，319 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，19%)。MS *m/z*: 449

$[M+H]^+$。

【2573】 **步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(70 mg，156 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(66.8 mg，312 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(26.8 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.23 (m, 2H), 4.63 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). MS *m/z*: 513.1 $[M+H]^+$。

實例1088：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2574】 步驟1：5-溴-2-(1,1-二氟乙基)嘧啶：按照通用程序AD，使用1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-酮(200 mg，0.995 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-溴-2-(1,1-二氟乙基)嘧啶(120 mg，54%)。MS *m/z*: 223 $[M+H]^+$。

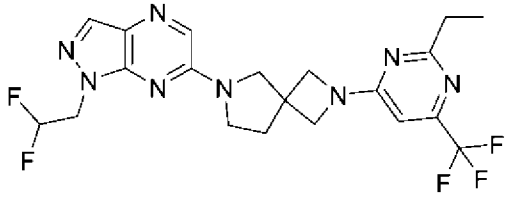
【2575】 **步驟2：2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序Y，使用5-溴-2-(1,1-二氟乙基)嘧啶

(120 mg，0.538 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(115 mg，0.538 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(153 mg，80%)。MS *m/z*: 355 $[M+H]^+$。

【2576】 步驟3：2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(153 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(153 mg)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

【2577】 步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0.431 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(94.5 mg，0.431 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(112.8 mg，59%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.05 (d, 4H), 6.46 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.15 - 3.96 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.99 (t, 3H). MS *m/z*: 437.3 $[M+H]^+$。

實例1089：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2578】 步驟1：2-(2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(320 mg，1.5 mmol，1.0當量)及2,4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶(391 mg，1.8 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之2-(2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(380 mg，65%)。MS *m/z*: 393[M+H]$^+$。

【2579】 **步驟2：2-(6-(三氟甲基)-2-乙烯基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序L，使用2-(2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(380 mg，0.97 mmol，1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(179 mg，1.16 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(三氟甲基)-2-乙烯基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(250 mg，67%)。MS *m/z*: 385[M+H]$^+$。

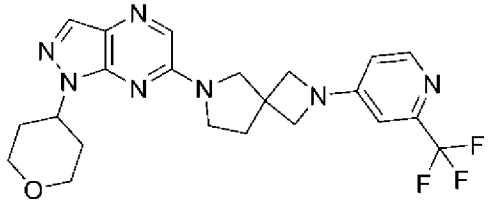
【2580】 **步驟3：2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序U，使用2-(6-(三氟甲基)-2-乙烯基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(250 mg，0.65 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，80%)。MS *m/z*: 387 [M+H]$^+$。

【2581】 **步驟4：2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg)。MS

m/z: 287 $[M+H]^+$。

【2582】 **步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶**：按照通用程序I，使用2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80 mg，0.279 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(51 mg，0.232 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-乙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(52.9 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.62 - 6.30 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.1 $[M+H]^+$。

實例1090：1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶

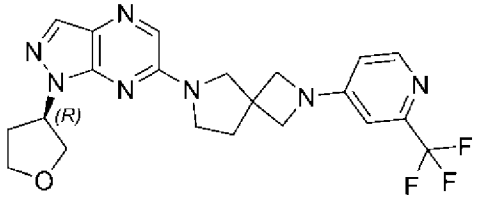


【2583】 步驟1：6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(100 mg，0.648 mmol，1.0當量)及4-碘四氫-2*H*-哌喃(165 mg，0.778 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(45 mg，29%)。MS *m/z*: 239 $[M+H]^+$

【2584】 **步驟2：1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶**：按照通用程序

I，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(40 mg，0.168 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(49.2 mg，0.168 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(19.3 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 4.79 - 4.71(m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 1H). MS *m/z*: 460.15 [M+H]$^+$。

實例1091：(*R*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

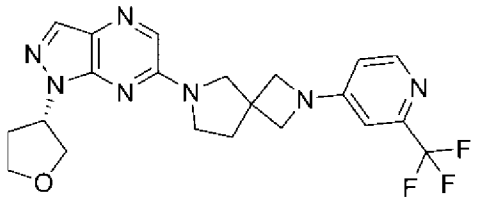


【2585】 步驟1：(*R*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序C，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(200 mg，1.29 mmol，1.0當量)及(*S*)-四氫呋喃-3-醇(137 mg，1.55 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之(*R*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(230 mg，79%)。MS *m/z*: 224 [M+H]$^+$。

【2586】 **步驟2：(*R*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用(*R*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(80 mg，0.356 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(101

mg，0.392 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(44 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 - 5.21 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 6H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 446.15 $[M+H]^+$。

實例1092：(*S*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

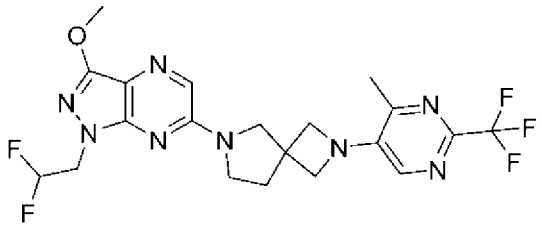


【2587】 步驟1：(*S*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序C，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(220 mg，1.42 mmol，1.0當量)及(*R*)-四氫呋喃-3-醇(150 mg，1.70 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色固體狀之(*S*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(230 mg，71%)。MS *m/z*: 225 $[M+H]^+$

【2588】 **步驟2：(*S*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(120 mg，0.409 mmol，1.0當量)及(*S*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(110 mg，0.490 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(四氫呋喃-3-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80 mg，43%)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 6H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H). MS m/z: 446.2 $[M+H]^+$。

實例1093：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

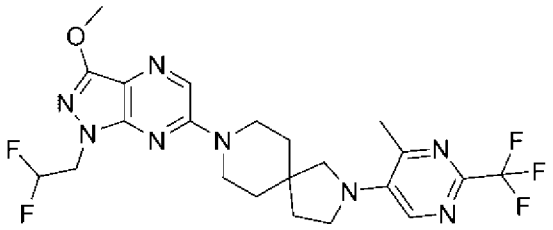


【2589】 步驟1：3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(80.0 mg，0.293 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(82.3 mg，0.293 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(130 mg，86%)。MS m/z: 517 $[M+H]^+$。

【2590】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(120 mg，0.232 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(149 mg，0.696 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(90 mg，65%)。MS m/z: 581 $[M+H]^+$。

【2591】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(80.0 mg，0.138 mmol，1.0當量)及MeOH (4.41 mg，0.138 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡(55.8 mg，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, 2H), 6.38 (tt, 1H), 4.49 (td, 2H), 4.27 - 4.02 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (d, 2H). MS *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$。

實例1094：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2592】 步驟1：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(120 mg，0.399 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(146 mg，0.399 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(220 mg，88%)。MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$。

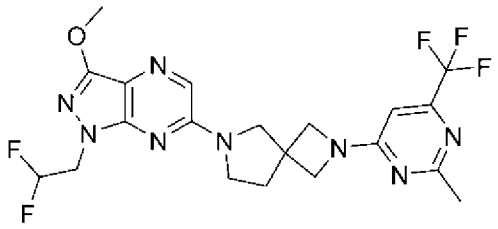
【2593】 **步驟2：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(210 mg，0.334 mmol，1.0當量)及MeOH (11 mg，0.334 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(140 mg，79%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2594】 **步驟3：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(130 mg，0.244 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(90 mg，82%)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2595】 **步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷**：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(80 mg，0.178 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(115 mg，0.535 mol，3.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(23.6 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.14

(s, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.52 (td, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.90 (t, 2H), 1.67 (p, 4H). MS *m/z*: 513.2 $[M+H]^+$。

實例1095：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

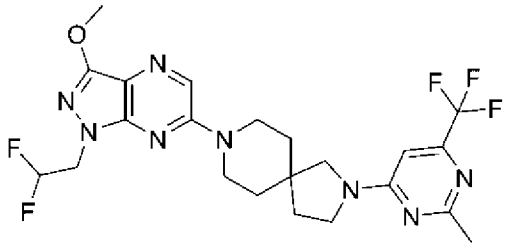


【2596】 步驟1：3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡：按照通用程序I，使用2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(200 mg，0.735 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(247 mg，0.882 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，26%)。MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$。

【2597】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.194 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(49.7 mg，0.233 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，36.9%)。MS *m/z*: 581 $[M+H]^+$。

【2598】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序J，使用6-[1-(2,2-二氟乙基)-3-碘吡唑并[3,4-b]吡啉-6-基]-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，172 μmol，1.0當量)及MeOH (11 mg，344 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(57.2 mg，56.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (tt, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 4.50 (td, *J* = 14.7, 4.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 2H).MS *m/z*: 485.10 $[M+H]^+$。

實例1096：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2599】 步驟1：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(197 mg，0.659 mmol，1.2當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(200 mg，0.549 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷

(220 mg，56%)。MS *m/z*: 629 $[M+H]^+$

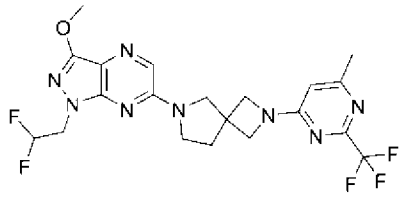
【2600】 步驟2：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(220 mg，0.350 mmol，1.0當量)及MeOH (22 mg，0.700 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(200 mg，34%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2601】 步驟3：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(180 mg，0.485 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，92%)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2602】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，0.446 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(250 mg，2.23 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮

雜螺[4.5]癸烷(25.4 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 20.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.20 (m, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.43 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 4H). MS m/z: 513.05 $[M+H]^+$。

實例1097：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

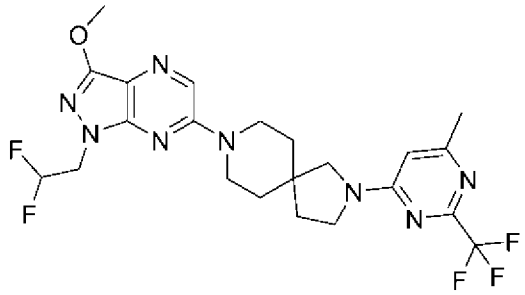


【2603】步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.37 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(139 mg，0.41 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，37%)。MS m/z: 581 $[M+H]^+$。

【2604】步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序J，使用1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，0.17 μmol，1.0當量)及2-甲基丙-2-醇鈉(33 mg，0.34 μmol，2.0當量)作為起

始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(46.4 mg，25%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 55.7, 4.3 Hz, 1H), 4.49 (td, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 5H). MS *m/z*: 485.1[M+H]$^+$。

實例1098：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



【2605】步驟1：8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(100 mg，333 μmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(121 mg，333 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(190 mg，91%)。MS *m/z*: 629 [M+H]$^+$。

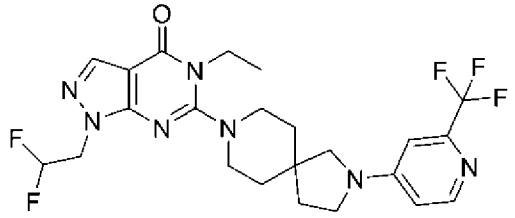
【2606】步驟2：8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序J，使用8-(3-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]

癸烷(180 mg，286 μmol，1.0當量)及MeOH (0.4 mL)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(140 mg，92%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2607】 步驟3：8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序M，使用8-(3-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(130 mg，244 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(85 mg，78%)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2608】 步驟4：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷：按照通用程序K，使用8-(3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(85 mg，190 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(84.2 mg，380 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-6-基)-2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(13.6 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53 - 6.14 (m, 1H), 4.62 - 4.38 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 18.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.95 (d, *J* = 36.6 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H). MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$。

實例1099：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



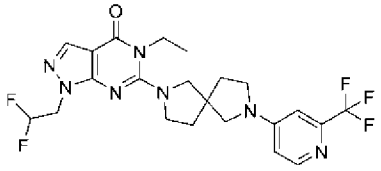
【2609】 步驟1：5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.223 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(57.4 mg，0.268 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(100 mg，84%)。MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$。

【2610】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序H，使用5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(100 mg)作為起始材料，得到粗產物5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg)。MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$。

【2611】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用3-碘-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(240 mg，0.479 mmol，1.0當量)及

三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(112 mg，0.527 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，36.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.32 (m, 1H), 4.64 (td, *J* = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).MS *m/z*: 512.15 $[M+H]^+$。

實例1100：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2612】步驟1：7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，1.1 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(238 mg，1.32 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(315 mg，76%)。MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【2613】步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷：按照通用程序H，使用7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸三級丁酯(315 mg，0.848 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬

烷(210 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

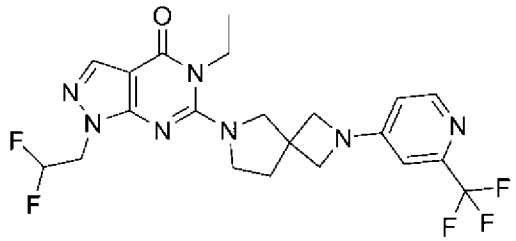
【2614】 步驟3：5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷(210 mg，0.772 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(263 mg，0.927 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(280 mg，70%)。MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$。

【2615】 步驟4：5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序M，使用5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(280 mg，0.541 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，76%)。MS *m/z*: 434 $[M+H]^+$。

【2616】 步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，0.415 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(98.1 mg，0.456 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并

[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(25.1 mg，12%)。MS *m/z*: 498.15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.26 (m, 1H), 4.56 (td, *J* = 14.9, 4.1 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 498.15 $[M+H]^+$。

實例1101：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



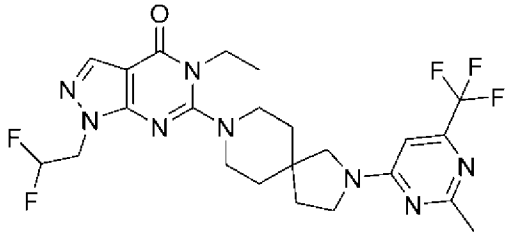
【2617】步驟1：5-乙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-乙基-1-(氧雜環己烷-2-基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(100 mg，0.354 mmol，1.0當量)及2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0.425 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，55%)。MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$。

【2618】**步驟2：5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100

mg，0.199 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，96%)。MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$。

【2619】 步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，0.190 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(50 mg，0.228 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(49 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.29 (m, 2H), 4.57 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).MS *m/z*: 484.10 $[M+H]^+$。

實例1102：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2620】 步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-

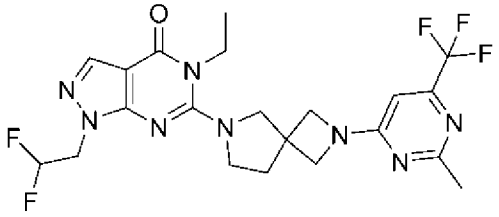
1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(110 mg，0.389 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(128 mg，0.428 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，43%)。MS *m/z*: 547 $[M+H]^+$。

【2621】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.183 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，90%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

【2622】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.216 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(56 mg，0.259 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 44.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.16 (m, 1H), 6.65 - 6.25 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.18 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 527.15 $[M+H]^+$。

實例1103：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



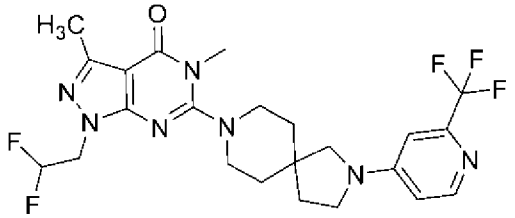
【2623】 步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(110 mg，0.389 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(117 mg，0.428 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈狀淺棕色油之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(106 mg，43%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2624】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(106 mg，0.183 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈棕色油狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(100 mg，92%)。MS *m/z*: 435

$[M+H]^+$。

【2625】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.230 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(60 mg，0.276 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(28.3 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 6.75 - 6.55 (m, 1H), 6.52 - 6.13 (m, 1H), 4.66 - 4.47 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.14 - 3.97 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$。

實例1104：1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2626】 步驟1：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.832 mmol，1.0當量)及4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(181 mg，0.998 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(195 mg，60%)。MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$。

【2627】 **步驟2：2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(175 mg，0.454 mmol，1當量)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(130 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z*: 285 $[M+H]^+$。

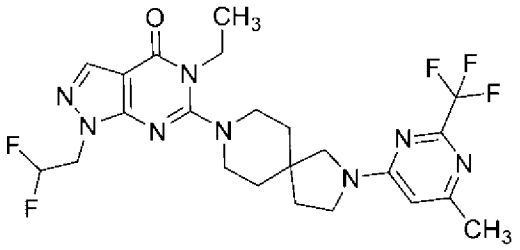
【2628】 **步驟3：3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(130 mg，0.456 mmol，1.0當量)及6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(197 mg，0.502 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(280 mg，95%)。MS *m/z*: 643 $[M+H]^+$。

【2629】 **步驟4：3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序L，使用3-碘-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(260 mg，0.404 mmol，1.0當量)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(152 mg，1.21 mmol，3.0當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(170 mg，79%)。MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$。

【2630】 **步驟5：3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用3,5-二甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(170 mg，0.32 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(140 mg，98%)。MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

【2631】 **步驟6：8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮**：按照通用程序K，使用3,5-二甲基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，0.179 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(57.4 mg，0.268 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之8-(1-(2,2-二氟乙基)-3-乙氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-6-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮(45.6 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.40 (s, 3H) 3.26 - 3.17 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 512.05$[M+H]^+$。

實例1105：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



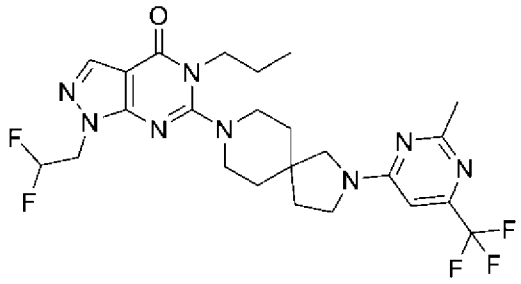
【2632】 步驟1：5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(110 mg，366 μmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(103 mg，366 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(180 mg，90%)。MS *m/z*: 547 $[M+H]^+$。

【2633】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(170 mg，311 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(140 mg，97%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

【2634】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-

4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(140 mg，303 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(129 mg，606 μmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-乙基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(58.8 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.26 (m, 2H), 4.64 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (dt, *J* = 35.6, 7.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 527.1 $[M+H]^+$。

實例1106：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮



【2635】步驟1：6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮：按照通用程序R，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(1000 mg，3.92 mmol，1.0當量)及SEMCl (654 mg，3.92 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(800 mg，53%)。MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$。

【2636】步驟2：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜

螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(800 mg，2.07 mmol)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(625 mg，2.07 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(650 mg，48%)。MS *m/z*: 649 $[M+H]^+$。

【2637】 **步驟3：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序AG，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(650 mg，1.00 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(400 mg，77%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$

【2638】 **步驟4：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(200 mg，385 μmol，1.0當量)及1-碘丙烷(66 mg，385 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-

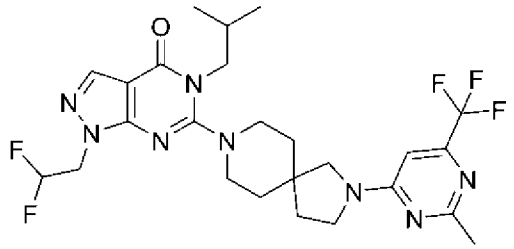
(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，69%)。MS *m/z*: 561 $[M+H]^+$。

【2639】 **步驟5：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，267 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(120 mg，93%)。MS *m/z*: 477 $[M+H]^+$。

【2640】 **步驟6：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(120 mg，251 μmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(55 mg，251 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(48 mg，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.24 (m, 1H), 4.62 (td, *J* = 14.8, 3.7 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.78 - 3.37 (m, 5H), 2.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.09 - 1.73 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 541.20

$[M+H]^+$。

實例1107：1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮

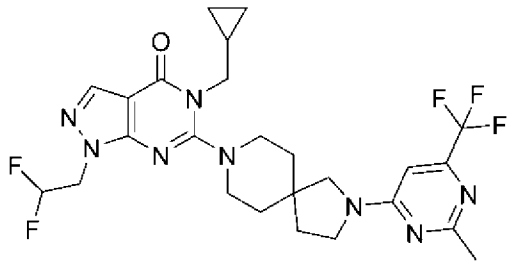


【2641】步驟1：5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(200 mg，385 μmol，1.0當量)及1-碘-2-甲基丙烷(72 mg，385 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，67%)。MS *m/z*: 575 $[M+H]^+$。

【2642】**步驟2：5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，260 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(120 mg，93%)。MS *m/z*: 491 $[M+H]^+$。

【2643】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(120 mg，244 μmol)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(53 mg，244 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(48 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.26 (m, 1H), 4.62 (td, *J* = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (tt, *J* = 42.7, 7.3 Hz, 5H), 2.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.11 (tt, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, *J* = 34.2, 7.0 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS *m/z*: 555.35 $[M+H]^+$。

實例1108：5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2644】 步驟1：6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(500 mg，1.96 mmol，1.0當量)及(碘甲基)cyclo丙烷(431 mg，2.36 mmol，1.2當量)作

為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，39%)。MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。

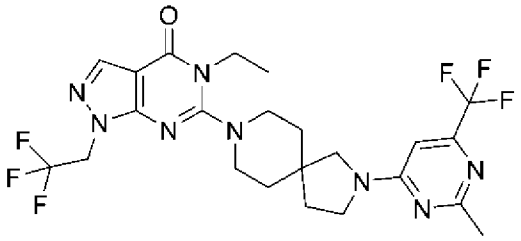
【2645】 步驟2：5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，0.777 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(281 mg，0.932 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(145 mg，32%)。MS *m/z*: 573 $[M+H]^+$。

【2646】 步驟3：5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序M，使用5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮[3,4-d]嘧啶-4-酮(145 mg，0.253 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，80%)。MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$。

【2647】 步驟4：5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-

(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.205 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(52.8 mg，0.246 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(38.2 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 44.2 Hz, 1H), 6.47 (tt, *J* = 54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (dt, *J* = 32.9, 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.24 (s, 1H), 0.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.30 (s, 2H). MS *m/z*: 553.25 $[M+H]^+$。

實例1109：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2648】步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(400 mg，1.33 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(氧雜環己烷-2-基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(452 mg，1.59 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二

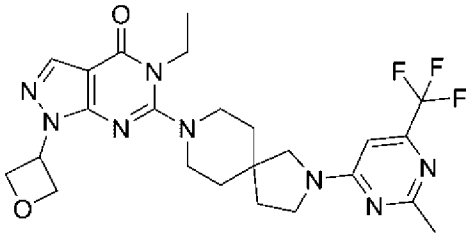
氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，43.0%)。MS *m/z*: 547 $[M+H]^+$。

【2649】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(340 mg，0.622 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，83%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

【2650】 **步驟3：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，0.173 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(48 mg，0.208 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(19 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 41.9 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 512.15 $[M+H]^+$。

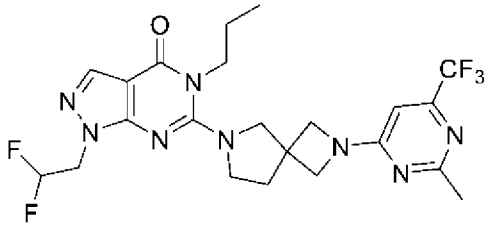
實例1110：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺

[4.5]癸-8-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2651】 步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(80 mg，0.173 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(42 mg，0.208 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(11 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 45.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.62 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 18.5, 6.6 Hz, 4H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.48 (m, 4H), 3.20 (d, *J* = 35.2 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 519.15 $[M+H]^+$。

實例1111：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2652】 步驟1：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(600 mg，1.55 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(509 mg，1.87 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈灰白色油狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(610 mg，60%)。MS *m/z*: 621 $[M+H]^+$。

【2653】 **步驟2：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序AG，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(600 mg，0.967 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(360 mg，34%)。MS *m/z*: 491 $[M+H]^+$。

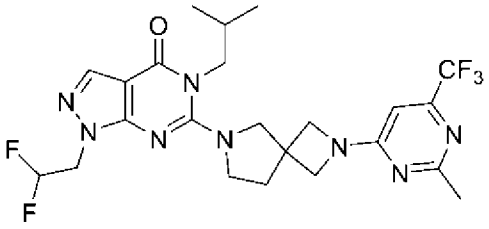
【2654】 **步驟3：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(170 mg，0.347 mmol，1.0當量)及1-碘丙烷(71 mg，0.416 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈淺黃色油狀之6-(2-(2-甲基-

6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(90 mg，46%)。MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$。

【2655】 **步驟4：6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(90 mg，0.169 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺棕色油狀之6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(80 mg)。MS *m/z*: 449 $[M+H]^+$。

【2656】 **步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(80 mg，0.178 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(46 mg，0.214 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-5-丙基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(26.5 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 513.15 $[M+H]^+$。

實例1112：1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



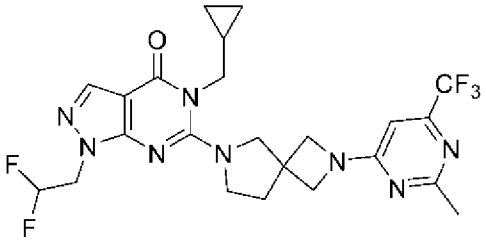
【2657】 步驟1：5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(75 mg，0.153 mmol，1.0當量)及1-碘-2-甲基丙烷(33 mg，0.184 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈灰白色固體狀之5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(60 mg，71%)。MS *m/z*: 547 $[M+H]^+$。

【2658】 **步驟2：5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(60 mg，0.169 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈淺棕色油狀之5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(50 mg，92%)。MS *m/z*: 463 $[M+H]^+$。

【2659】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟**

甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(50 mg，0.108 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(27 mg，0.130 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-5-異丁基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(11.6 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 - 6.27 (m, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).MS *m/z*: 527.35 $[M+H]^+$。

實例1113：5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



【2660】 步驟1：6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(500 mg，2.0 mmol，1.0當量)及(碘甲基)cyclo丙烷(430 mg，2.4 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-

基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，40%)。MS *m/z*: 309[M+H]$^+$。

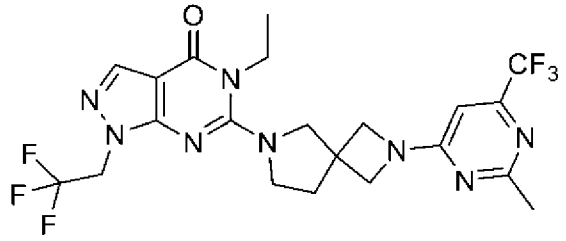
【2661】 **步驟2：5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序I，使用6-氯-5-(環丙基甲基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(240 mg，0.78 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(212 mg，0.78 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(145 mg，34%)。MS *m/z*: 545[M+H]$^+$。

【2662】 **步驟3：5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序H，使用5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(145 mg)作為起始材料，得到粗產物5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg)。MS *m/z*: 461[M+H]$^+$。

【2663】 **步驟4：5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-(環丙基甲基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg，0.217 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟

乙酯(70 mg，0.326 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-(環丙基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(39.3 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 - 6.30 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 4H), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 1H), 0.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). MS *m/z*: 525.05 $[M+H]^+$。

實例1114：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



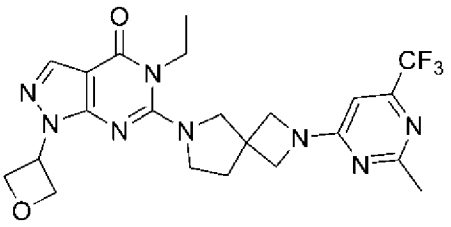
【2664】 步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(400 mg，1.47 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(498 mg，1.76 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(515 mg，67%)。MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$。

【2665】 步驟2：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(515 mg，0.993 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(300 mg，69%)。MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$。

【2666】 步驟3：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，0.345 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(96.4 mg，0.414 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(37.8 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z*: 517.1 $[M+H]^+$。

實例1115：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮



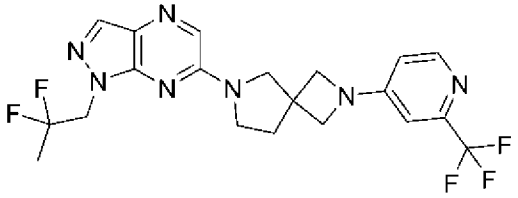
【2667】 步驟1：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(210 mg，0.77 mmol，1.0當量)及6-氯-5-乙基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(261 mg，0.926 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(255 mg，64%)。MS *m/z*: 519[M+H]$^+$。

【2668】 **步驟2：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序M，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(255 mg)作為起始材料，得到粗產物5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg) MS *m/z*: 435 [M+H]$^+$。

【2669】 **步驟3：5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮**：按照通用程序K，使用5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(150 mg，0.346 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基甲酯(114 mg，0.518 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之5-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜

環丁-3-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(55.6 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 4H), 4.19 - 3.99 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z*: 491.05 $[M+H]^+$。

實例1116：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

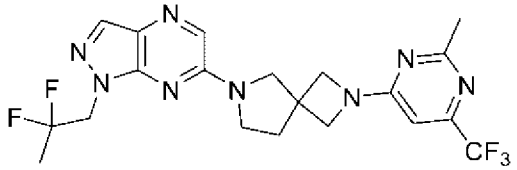


【2670】步驟1：1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮。在60℃下攪拌6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(250 mg，1.62 mmol，1當量)、1-溴丙-2-酮(332 mg，2.42 mmol，1.5當量)及Cs_2CO_3 (1.05 g，3.23 mmol，2當量)於DMF (3mL)中之溶液3 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/PE = 2/1溶離，得到呈黃色固體狀之1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(140 mg，41%)。MS *m/z*: 210$[M+H]^+$

【2671】**步驟2：1-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮**：按照通用程序I，使用1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(70 mg，0.332 mmol，1當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(94.0 mg，0.365 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(140 mg，98%)。MS *m/z*: 431$[M+H]^+$。

【2672】 **步驟3：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序AD，使用1-(6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮(100 mg，0.232 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(26.5 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 454.20[M+H]$^+$。

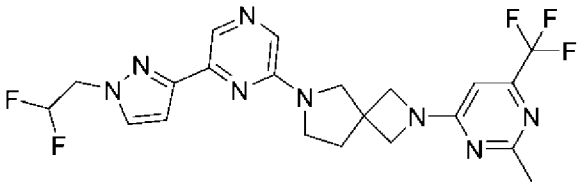
實例1117：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2673】 步驟1：1-(6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮(50 mg，0.237 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(77.5 mg，0.284 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮(50 mg，47%)。MS *m/z*: 447 [M+H]$^+$。

【2674】 **步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序AD，使用1-(6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮(50 mg，0.112 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(22 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.15 $[M+H]^+$。

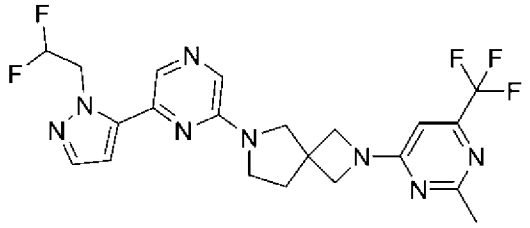
實例1118：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【2675】 步驟1：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序K，使用6-(6-(1*H*-吡唑-5-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.24 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(77 mg，0.36 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(28.7 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 - 6.23 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H).MS *m/z*: 481.15 $[M+H]^+$。

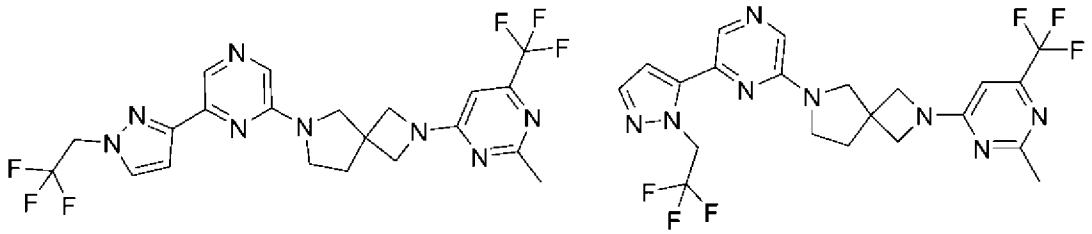
實例1119：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【2676】步驟1：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序K，使用6-(6-(1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.24 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(77 mg，0.36 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(44.7 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 - 6.26 (m, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.59 - 3.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 2H).MS *m/z*: 481.15 $[M+H]^+$。

實例1120：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷；

實例1121：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【2677】 步驟1：6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序I，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0.404 mmol，1.0當量)及2,6-二溴吡啉(115 mg，0.49 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(130 mg，75%)。MS *m/z*: 429[M+H]$^+$。

【2678】 **步驟2：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序L，使用6-(6-溴吡啉-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0.256 mmol，1.0當量)及1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吡唑(86 mg，0.308 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(120 mg，93%)。MS *m/z*: 501[M+H]$^+$。

【2679】 **步驟3：6-(6-(1*H*-吡唑-5-基)吡啉-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡啉-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(120 mg，0.24 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(1*H*-吡唑-5-基)吡啉-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(95 mg，95%)。MS *m/z*:

417 [M+H]$^+$。

【2680】 **步驟4：2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序K，使用6-(6-(1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(95 mg，0.228 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(79 mg，0.342 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由用以下條件之製備型HPLC純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm，n；移動相A：水(0.05%TFA)，移動相B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：36% B至47% B，8 min，47% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：9.95/10.78；輪數：0)，得到呈白色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(45.5 mg，40%)及呈白色固體狀之2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(15.6 mg，14%)。

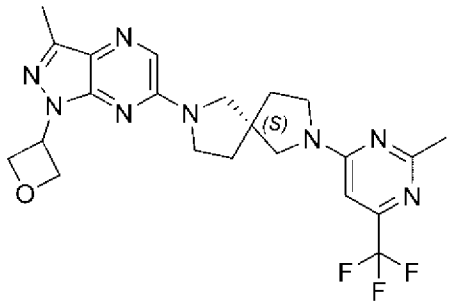
【2681】 **2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H). MS *m/z*: 499.1 [M+H]$^+$。

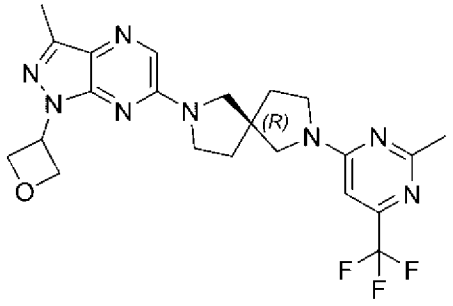
【2682】 **2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-(6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基)吡咔-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d,

J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.61 - 3.56(m, 2H) 2.43 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$。

實例1122：(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡，假定；

實例1123：(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡，假定



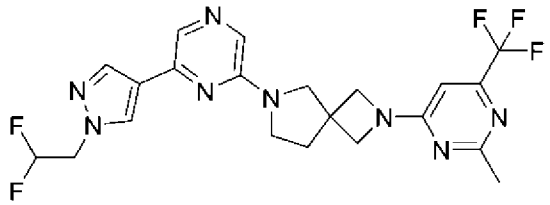


【2683】 步驟1：(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡；(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡。3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡藉由用以下條件之製備型HPLC純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SZ，4.6*50mm，3μm；移動相A：己烷(0.1%DEA): EtOH=70: 30；流速：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL，得到呈固體狀之(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(假定) (24 mg，26%)及(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(假定) (22.5 mg，25%)。

【2684】 **(*S*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**，假定 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 6. 60 - 6.40 (m, 1H), 5.95 - 5.78 (m, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 5.11 - 4.93 (m, 2H), 3.95 - 3.48 (m, 8H), 2.68 - 2.50 (m, 6H), 2.24 - 2.03 (m, 4H). MS *m/z*: 475.35 $[M+H]^+$。

【2685】 **(*R*)-3-甲基-6-(7-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**LCMS (ES, *m/z*): 475.35 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 6. 60 - 6.40 (m, 1H), 5.95 - 5.78 (m, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 5.11 - 4.93 (m, 2H), 3.95 - 3.48 (m, 8H), 2.68 - 2.50 (m, 6H), 2.24 - 2.03 (m, 4H). MS *m/z*: 475.35 $[M+H]^+$。

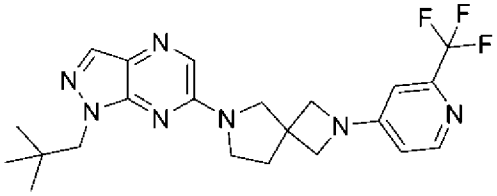
實例1124：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷



【2686】 步驟1：6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷：按照通用程序L，使用6-(6-溴吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(110 mg，0.267 mmol，1.0當量)及1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吡唑(79.5 mg，0.308 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啡-2-基)-2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(75.2 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35

(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 - 6.18 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 481.15 $[M+H]^+$。

實例1125：1-新戊基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



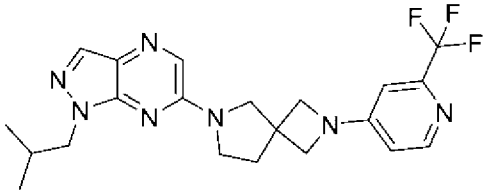
【2687】 步驟1：辛烷-1-磺醯肼。在0℃下，在氬氣氛圍下，攪拌辛烷-1-磺醯氯(2 g，9.40 mmol，1.0當量)及肼(0.32 g，9.87 mmol，1.05當量)於THF (10 mL)中之溶液4 h。真空濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (40 mL)萃取。經合併之有機層用水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。粗產物(1.8 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 209 $[M+H]^+$。

【2688】 **步驟2：*N*'-亞甲基辛烷-1-磺醯肼。**在室溫下攪拌辛烷-1-磺醯肼(400 mg，1.92 mmol，1.0當量)及甲醛溶液(346 mg，11.5 mmol，6.0當量)於THF (10 mL)中之溶液3 h。真空濃縮所得混合物。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS *m/z*: 220 $[M+H]^+$。

【2689】 **步驟3：1-新戊基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡。**在室溫下，在氬氣氛圍下，攪拌1-(2-甲基烯丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(117 mg，0.272 mmol，1.0當量)、*N*'-亞甲基辛烷-1-磺醯肼(300 mg，1.36 mmol，5.0當量)、$Fe(acac)_3$ (240 mg，

0.681 mmol，2.5當量)及苯基矽烷(118 mg，1.09 mmol，5.0當量)於MeOH (10 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於MeOH (10 mL)中。在60℃下攪拌所得混合物2 h。接著，真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到粗產物。粗產物(130 mg)藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之1-新戊基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(24 mg，3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H). MS *m/z*: 446.3 $[M+H]^+$。

實例1126：1-異丁基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



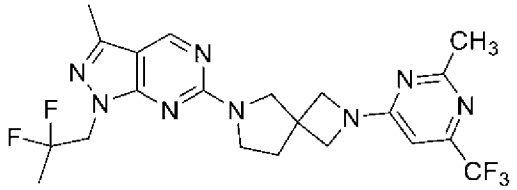
【2690】步驟1：6-氯-1-(2-甲基烯丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(500 mg，3.32 mmol，1.0當量)及3-溴-2-甲基丙-1-烯(874 mg，6.47 mmol，2.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-1-(2-甲基烯丙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(500 mg，74%)。MS *m/z*: 209 $[M+H]^+$。

【2691】**步驟2：1-(2-甲基烯丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用6-氯-1-(2-甲基烯丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(300 mg，1.43 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(370 mg，1.43

mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2-甲基烯丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(450 mg，73%)。MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

【2692】 **步驟3：1-異丁基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序U，使用1-(2-甲基烯丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(120 mg，279 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-異丁基-6-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(60 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.28 (dt, *J* = 19.2, 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS *m/z*: 432.1 $[M+H]^+$。

實例1127：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



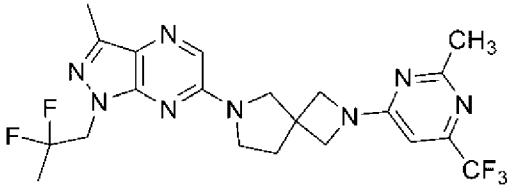
【2693】 步驟1：1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(200 mg，1.18 mmol，1.0當量)及溴丙酮(195 mg，1.42 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(120 mg，45%)。MS *m/z*: 225 $[M+H]^+$。

【2694】 **步驟2：1-(3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-**

2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(60 mg，0.267 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(87 mg，0.320 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(100 mg，81%)。MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

【2695】 **步驟3：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序AD，使用1-(3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(90 mg，0.195 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(21.2 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 3.92 - 3.55 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 6H), 2.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 483.30 $[M+H]^+$。

實例1128：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



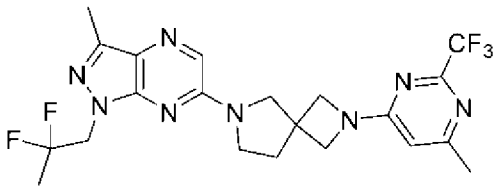
【2696】 步驟1：1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡-1-基)丙-2-酮：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(100 mg，

0.593 mmol，1.0當量)及溴丙酮(97.5 mg，0.712 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-1-基)丙-2-酮(100 mg，75%)。MS *m/z*: 225 $[M+H]^+$。

【2697】 **步驟2：1-(3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮**：按照通用程序I，使用1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(50 mg，0.223 mmol，1.0當量)及2-[2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(72.7 mg，0.268 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，97%)。MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

【2698】 **步驟3：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序AD，使用1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(150 mg，0.326 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(10.3 mg，6.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 6H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 483.30 $[M+H]^+$。

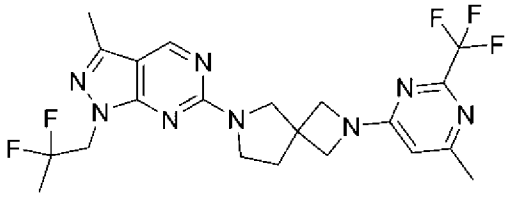
實例1129：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2699】 步驟1：1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(50 mg，223 μmol，1.0當量)及1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(72.7 mg，268 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(90 mg，88%)。MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。

【2700】 **步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序AB，使用1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(65 mg，141 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(16.7 mg，24%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 9.1 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 11.6 Hz, 5H), 1.64 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 483.25 $[M+H]^+$。

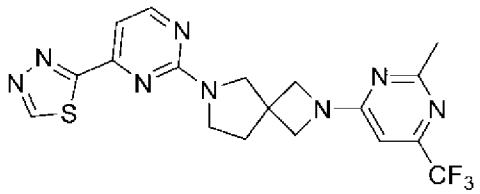
實例1130：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



【2701】步驟1：1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用1-(6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(50 mg，0.223 mmol，1.0當量)及2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(72.7 mg，0.268 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(70 mg，68%)。MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$。

【2702】**步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序AD，使用1-(3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙-2-酮(60 mg，0.13 mmol，1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(12.8 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.65 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 483.20 $[M+H]^+$。

實例1131：2-(2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑



【2703】 步驟1：2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯：按照通用程序I，使用2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.73 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(521 mg，1.90 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，42%)。MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$。

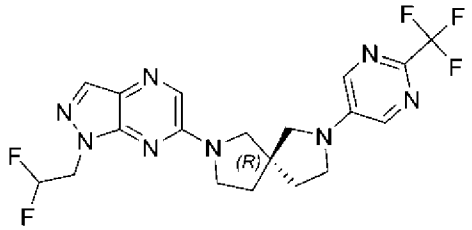
【2704】 **步驟2：2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼**：按照通用程序S，使用2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，733 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(250 mg，83%)。MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$

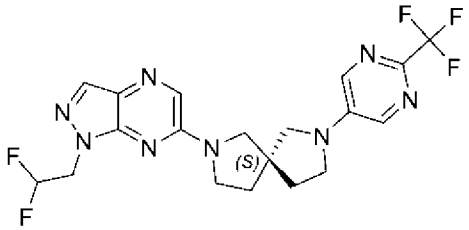
【2705】 **步驟3：N'-甲醯基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼**：按照通用程序AF，使用2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(250 mg，611 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色油狀之N'-甲醯基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(200 mg，74%)。MS *m/z*: 437 $[M+H]^+$

【2706】 **步驟4：2-(2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑**：按照通用程序T，使用N'-甲

醯基-2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-卡肼(200 mg，457 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(2-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑(96.4 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H)MS m/z: 435.20 $[M+H]^+$。

實例1132: (R)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啡，假定；實例1133: (*S*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡，假定





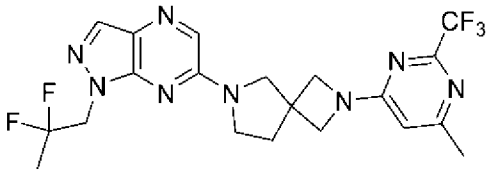
【2707】步驟1：(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡；(*S*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡。粗外消旋物(100 mg)藉由用以下方法之對掌性-HPLC純化：管柱：Lux 5um i-Cellulose-5，3*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(10mM NH3-MeOH)，移動相B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：50% B 至 50% B，17.6 min；波長：195/273 nm；RT1(min)：8.7；RT2(min)：13；樣品溶劑：HFIP；注射體積：0.8 mL；輪數：7。此產生呈白色固體狀之(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-

2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(36.5 mg，36%)及(*S*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(26.5 mg，26%)。

【2708】 **(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉，假定** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.73 (dt, *J* = 18.3, 8.9 Hz, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 4H). MS *m/z*: 455.15 $[M+H]^+$。

【2709】 **(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)-6-(7-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉，假定** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.38 (dt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 4H). MS *m/z*: 455.10 $[M+H]^+$。

實例1134：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

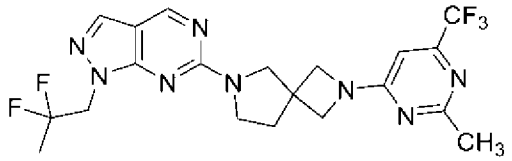


【2710】 步驟1：1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(40 mg，190 μmol，1.0當量)及2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

(62.1 mg，228 μmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(80 mg，94%)。MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

【2711】 **步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序AB，使用1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉-1-基)丙-2-酮(82 mg，184 μmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(23.3 mg，27%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 9.1 Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 5H), 1.65 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.25 $[M+H]^+$。

實例1135：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶



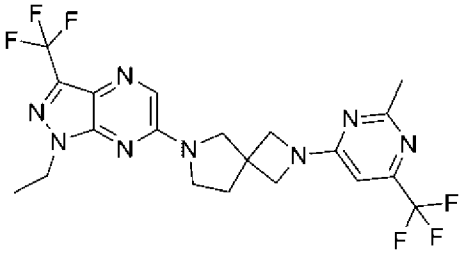
【2712】 步驟1：1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮：按照通用程序K，使用6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(200 mg，1.29 mmol，1.0當量)及溴丙酮(265 mg，1.94 mmol，1.5當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(100 mg，36%)。MS *m/z*: 211 $[M+H]^+$。

【2713】 **步驟2：1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮**

雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮：按照通用程序I，使用1-(6-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(40 mg，0.19 mmol，1.0當量)及2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(62 mg，0.228 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈黃色油狀之1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(80 mg，94%)。MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。

【2714】 步驟3：1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶：按照通用程序AB，使用1-(6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)丙-2-酮(100 mg，0.224 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟丙基)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(15 mg，14%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.84 (br, 2H), 3.67 (br, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 19.1 Hz, 3H). MS *m/z*: 469.25 $[M+H]^+$。

實例1136：1-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



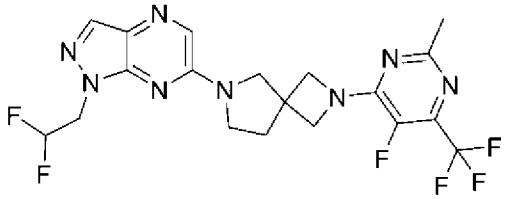
【2715】 步驟1：6-氯-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序H，使用6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-

b]吡啉(400 mg)作為起始材料，得到6-氯-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(200 mg)。MS *m/z*: 223 $[M+H]^+$。

【2716】 **步驟2：6-氯-1-乙基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用6-氯-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(200 mg，0.90 μmol，1.0當量)及碘乙烷(169 mg，1.08 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到6-氯-1-乙基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，44%)。MS *m/z*: 251 $[M+H]^+$。

【2717】 **步驟3：1-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序J，使用6-氯-1-乙基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(100 mg，0.40 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(131 mg，0.48 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-乙基-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(86.9 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z*: 487.25 $[M+H]^+$。

實例1137：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉

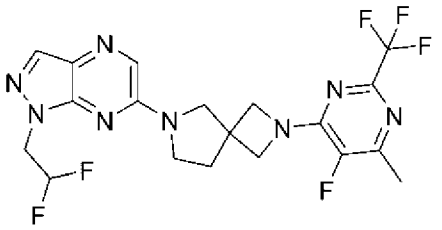


【2718】 步驟1：2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷。在室溫下，在空氣氛圍下，向2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.537 mmol，1.0當量)於ACN (3 mL)中之攪拌混合物中逐份添加選擇性氟試劑(380.52 mg，1.074 mmol，2.0當量)。在80℃下，在空氣氛圍下攪拌所得混合物8 h。將混合物冷卻至室溫。藉由LCMS監測反應。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，5%至100%梯度，20min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，64%)。MS *m/z*: 291 $[M+H]^+$。

【2719】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序I，使用2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(100 mg，0.343 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(90 mg，0.412 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(106 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.60 - 6.31 (m, 1H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 473.25 $[M+H]^+$。

實例1138：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-氟-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡

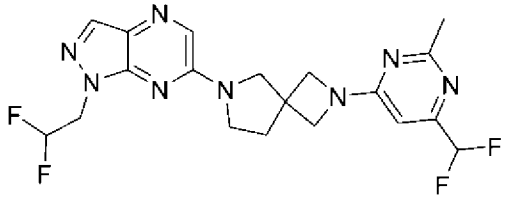


【2720】 步驟1：2-(5-氟-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷。在80℃下攪拌2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，0.269 mmol，1當量)及選擇性氟試劑(190 mg，0.538 mmol，2當量)於ACN (3 mL)中之溶液隔夜。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% NH_3H_2O)；0%至100%梯度，30 min；偵測器，UV 254 nm。減壓濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之2-(5-氟-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(40 mg，51.32%)。MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$。

【2721】 **步驟2：1-(2,2-二氟丙基)-3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶**：按照通用程序I，使用2-(5-氟-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(30 mg，0.103 mmol，1當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(27.1 mg，0.124 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(5-氟-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(7.3 mg，15%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.05 (m, 2H), 6.69 - 6.23 (m, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 2H), 4.31 (br, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 5H). MS *m/z*: 473.15 $[M+H]^+$。

實例1139：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



【2722】 步驟1：6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-醇。在60℃下，在氬氣氛圍下，向4,4-二氟-3-側氧基丁酸乙酯(500 mg，3.010 mmol，1當量)及乙脒(acetimidamide) (192 mg，3.31 mmol，1.1當量)於MeOH (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加NaOMe (325 mg，6.02 mmol，2.0當量)。將混合物冷卻至室溫。藉由LCMS監測反應。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% FA)，5%至100%梯度，20min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈灰白色油狀之6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-醇(400 mg，82.17%)。MS *m/z*: 161 $[M+H]^+$。

【2723】 **步驟2：4-氯-6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶**：按照通用程序AE，使用6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-醇(400 mg，2.48 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈無色液體狀之4-氯-6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶(300 mg，67%)。MS *m/z*: 179 $[M+H]^+$。

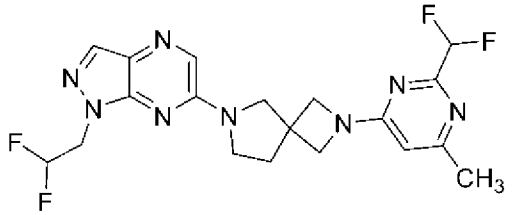
【2724】 **步驟3：2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用4-氯-6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶(300 mg，1.67 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(357 mg，1.67 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，33%)。MS *m/z*: 355 $[M+H]^+$。

【2725】 **步驟4：2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺**

[3.4]辛烷：按照通用程序H，使用2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(160 mg)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

【2726】 **步驟5：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉**：按照通用程序I，使用2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(160 mg，627 μmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉(152 mg，690 μmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(6-(二氟甲基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(71 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 45.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.32 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 437.25 $[M+H]^+$。

實例1140：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉



【2727】 步驟1：2-(6-氯-2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯鹽酸(200 mg，0.94 mmol，1.0當量)及4,6-二氯-2-(二氟甲基)嘧啶(187 mg，0.94 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固

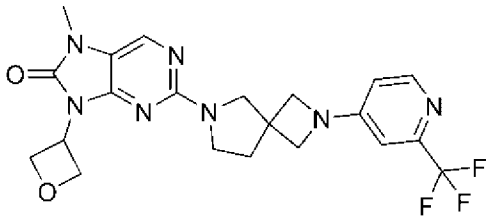
體狀之2-(6-氯-2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，57%)。MS *m/z*: 375 $[M+H]^+$。

【2728】 **步驟2：2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯**：按照通用程序I，使用2-(6-氯-2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.54 mmol，1.0當量)及甲基硼酸(160 mg，2.67 mmol，5.0當量)作為起始材料，得到呈黃色固體狀之2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg，55%)。MS *m/z*: 355 $[M+H]^+$。

【2729】 **步驟3：2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷**：按照通用程序H，使用2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(180 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg)。MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

【2730】 **步驟4：1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡**：按照通用程序K，使用2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(150 mg，0.59 mmol，1.0當量)及6-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(154 mg，0.71 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-6-(2-(2-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(130 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 5H). MS *m/z*: 437.25 $[M+H]^+$。

實例1141：7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



【2731】 步驟1：2-氯-5-硝基-*N*-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-胺。向2,4-二氯-5-硝基嘧啶(3.5 g，18 mmol，1當量)及氧雜環丁-3-胺(1.98 g，27 mmol，1.5當量)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (4.66 g，36 mmol，2當量)。在-78℃下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3:1)溶離，得到呈白色固體狀之2-氯-5-硝基-*N*-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-胺(1.3 g，31%)。MS *m/z*: 230 $[M+H]^+$。

【2732】 **步驟2：2-氯-N^4-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4,5-二胺。**攪拌2-氯-5-硝基-*N*-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-胺(1.3 g，5.63 mmol，1當量)及Fe (3.15 mg，56.3 mmol，10當量)於NH_4Cl (0.25 mL)及EtOH (12 mL)中之溶液。在60℃下攪拌所得混合物3 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。經由矽藻土過濾反應系統，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-氯-N^4-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4,5-二胺(570 mg，50%)。MS *m/z*: 200 $[M+H]^+$。

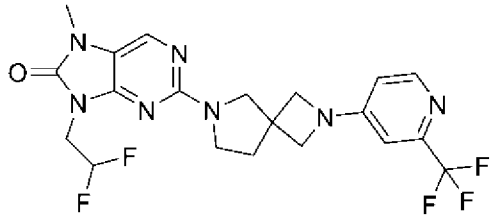
【2733】 **步驟3：2-氯-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮。**向2-氯-N^4-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4,5-二胺(570 mg，2.84 mmol，1當量)於THF (6 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (598 mg，3.69 mmol，1.3當量)。在100℃下攪拌所得混合物2 h。可藉由LCMS來偵測所需產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-氯-9-(氧

雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(600 mg，93%)。MS *m/z*: 226 $[M+H]^+$。

【2734】 **步驟4：2-氯-7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮**：按照通用程序K，使用2-氯-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(600 mg，2.64 mmol，1當量)及MeI (1127 mg，7.94 mmol，3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-氯-7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(580 mg，91%)。MS *m/z*: 240 $[M+H]^+$。

【2735】 **步驟5：7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮**：按照通用程序I，使用2-氯-7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(150 mg，0.623 mmol，1當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(208 mg，0.81 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之7-甲基-9-(氧雜環丁-3-基)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(64.7 mg，22 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 2H), 4.83 - 4.69 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 462.30 $[M+H]^+$。

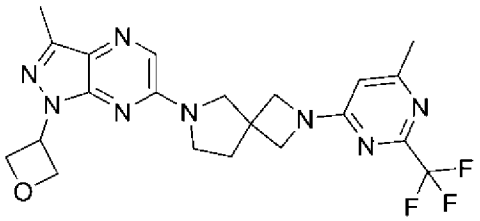
實例1142：9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮



【2736】 步驟1：9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-

4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮：按照通用程序I，使用2-氯-9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(200 mg，0.804 mmol，1.0當量)及2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(269 mg，1.05 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之9-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(107 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 6.39 (tt, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). MS *m/z*: 470.15 $[M+H]^+$。

實例1143：3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2737】 步驟1：2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯：按照通用程序I，使用4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶(10 g，51 mmol，1.0當量)及2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(10.8 g，51 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(17 g，89%)。MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。

【2738】 **步驟2：2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽**：按照通用程序B，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(17 g)作為起始材料，得到粗

產物2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(15 g)。MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【2739】 **步驟3：1-(3,5-二氯吡啉-2-基)乙-1-酮。**在-78℃下，在氬氣氛圍下，向3,5-二氯吡啉-2-甲腈(40 g，230 mmol，1.0當量)於Et_2O (1 L)中之攪拌溶液中逐滴添加甲基溴化鎂於乙醚中之3 M溶液(91.9 mL，276 mmol，1.2當量)。完成添加之後，將混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。反應物在0℃下用冰/含HCl之水(1M，1L)淬滅。混合物用乙醚(3×300 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈黃色液體之1-(3,5-二氯吡啉-2-基)乙-1-酮(43 g，98%)。MS *m/z*: 191 $[M+H]^+$。

【2740】 **步驟4：6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉。**在室溫下攪拌1-(3,5-二氯吡啉-2-基)乙-1-酮(43 g，225 mmol，1.0當量)及(4-甲氧基苯甲基)肼二鹽酸鹽(44.6 g，236 mmol，1.05當量)於EtOH (300 mL)中之溶液隔夜。過濾所得混合物，用PE/EA (4/1) (3×300 mL)洗滌濾餅。接著，真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於NMP (500 mL)及2,6-二甲基吡啶(96.5 mL，900 mmol，4.0當量)中。將混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc (1.5 L)萃取。經合併之有機層用含HCl之水(1 M) (3×500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(19 g，29%)。MS *m/z*: 289$[M+H]^+$。

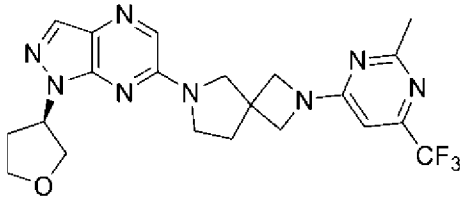
【2741】 **步驟5：6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉。**在60℃下攪拌6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(19 g，65.8

mmol，1.0當量)及CAN (72.4 g，132 mmol，2.0當量)於ACN (400 mL)/H_2O(400 mL)中之溶液3 h。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈白色固體狀之6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(10 g，90%)。MS *m/z*: 169 $[M+H]^+$。

【2742】 步驟6：6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序K，使用6-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(10 g，59.2 mmol，1.0當量)及三氟甲磺酸氧雜環丁-3-基酯(14.6 g，71 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(7.2 g，54%)。MS *m/z*: 225$[M+H]^+$。

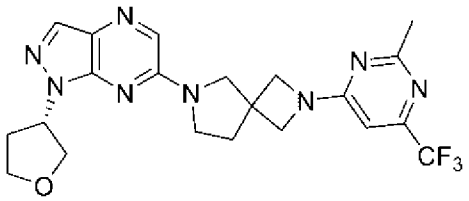
【2743】 步驟7：3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉：按照通用程序I，使用6-氯-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(5.5 g，24.4 mmol，1.0當量)及2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(8.3 g，26.8 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到粗產物。粗產物藉由用以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.1% $NH_3.H_2O$)；10%至100%梯度，40 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之3-甲基-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(8.5 g，76%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.81 (tt, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 9.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 461.2 $[M+H]^+$。

實例1144：(*R*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2744】步驟1：(*R*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用(*R*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50 mg，0.223 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(72.8 mg，0.267 mmol，1.2當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*R*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(73.4 mg，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 6H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). MS *m/z*: 461.30 $[M+H]^+$。

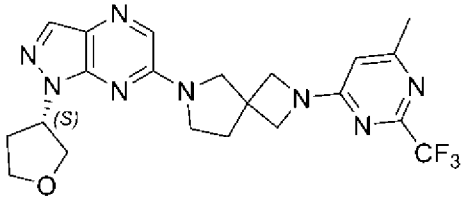
實例1145：(*S*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2745】步驟1：(*S*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用(*S*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(50

mg，0.223 mmol，1.0當量)及2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(61 mg，0.223 mmol，1.0當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*S*)-6-(2-(2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(89.8 mg，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 1H), 4.34 - 4.04 (m, 6H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 2H). MS *m/z*: 461.2 $[M+H]^+$。

實例1146：(*S*)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉

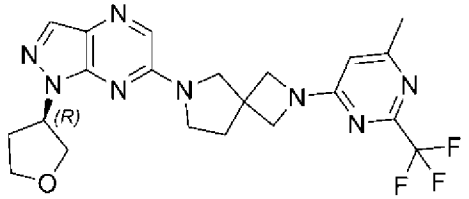


【2746】步驟1：2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽：按照通用程序B，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg)作為起始材料，得到粗產物2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷鹽酸鹽(140 mg)。MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$。

【2747】**步驟2：(S)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啉**：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(60 mg，0.22 mmol，1.0當量)及(*S*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啉(64.4 mg，0.286 mmol，1.3當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*S*)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-

6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(37.3 mg，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 - 8.02 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 6H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 7H). MS *m/z*: 461.30 $[M+H]^+$。

實例1147：(*R*)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡



【2748】步驟1：(*R*)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡：按照通用程序I，使用2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷(60 mg，0.22 mmol，1.0當量)及(*R*)-6-氯-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(54.4 mg，0.242 mmol，1.1當量)作為起始材料，得到呈白色固體狀之(*R*)-6-(2-(6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啡(46.2 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 - 8.02 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 6H), 3.95 - 3.81 (m, 4H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 2H). MS *m/z*: 461.30 $[M+H]^+$。

生物分析資料及程序

【2749】在希拉細胞(HELA cell)中之活細胞PFB分析中，評估例示性化合物之GCase的活化(基本上如Ysselstein等人，「LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from

Parkinson's disease patients」 *Nature Communications* (2019) 10:5570中所描述)。表2中之結果表明，本發明化合物為GCase之強效活化劑。EC_{50}範圍：A：<10 μM；B：>10-50 μM；C：>50-100 μM；D：>100 μM。

表2.例示性化合物之活體外酶促EC_{50}值

化合物編號	GCase EC_{50} (μM)	化合物編號	GCase EC_{50} (μM)	化合物編號	GCase EC_{50} (μM)	化合物編號	GCase EC_{50} (μM)	化合物編號	GCase EC_{50} (μM)	化合物編號	GCase EC_{50} (μM)
1	A	**234**	B	**434**	B	**634**	A	**834**	A	**1034**	A
2	A	**235**	C	**435**	A	**635**	A	**835**	A	**1035**	A
3	A	**236**	A	**436**	B	**636**	A	**836**	A	**1036**	D
4	A	**237**	B	**437**	C	**637**	B	**837**	A	**1037**	A
5	A	**238**	B	**438**	B	**638**	B	**838**	B	**1038**	B
6	A	**239**	A	**439**	B	**639**	B	**839**	A	**1039**	B
7	A	**240**	C	**440**	C	**640**	B	**840**	A	**1040**	B
8	A	**241**	B	**441**	A	**641**	B	**841**	A	**1041**	D
9	A	**242**	B	**442**	A	**642**	B	**842**	B	**1042**	D
10	A	**243**	A	**443**	A	**643**	B	**843**	B	**1043**	A
11	A	**244**	B	**444**	A	**644**	B	**844**	A	**1044**	A
12	B	**245**	B	**445**	B	**645**	B	**845**	B	**1045**	C
13	B	**246**	B	**446**	A	**646**	B	**846**	B	**1046**	B
14	B	**247**	A	**447**	A	**647**	B	**847**	B	**1047**	D
15	B	**248**	A	**448**	A	**648**	A	**848**	B	**1048**	B
16	B	**249**	B	**449**	A	**649**	B	**849**	A	**1049**	B
17	B	**250**	B	**450**	B	**650**	A	**850**	A	**1050**	B
18	B	**251**	A	**451**	B	**651**	B	**851**	A	**1051**	C
19	B	**252**	B	**452**	A	**652**	D	**852**	B	**1052**	A
20	B	**253**	A	**453**	B	**653**	D	**853**	B	**1053**	A
21	B	**254**	B	**454**	B	**654**	B	**854**	B	**1054**	A
22	B	**255**	A	**455**	B	**655**	B	**855**	B	**1055**	A
23	B	**256**	A	**456**	B	**656**	C	**856**	B	**1056**	B
24	B	**257**	A	**457**	B	**657**	B	**857**	A	**1057**	B
25	B	**258**	A	**458**	A	**658**	B	**858**	B	**1058**	B
26	B	**259**	B	**459**	B	**659**	B	**859**	B	**1059**	A
27	B	**260**	A	**460**	A	**660**	B	**860**	B	**1060**	A
28	B	**261**	B	**461**	D	**661**	B	**861**	A	**1061**	C
29	B	**262**	A	**462**	B	**662**	B	**862**	D	**1062**	B
30	B	**263**	A	**463**	B	**663**	B	**863**	A	**1063**	B
31	B	**264**	D	**464**	A	**664**	B	**864**	B	**1064**	B
32	B	**265**	B	**465**	D	**665**	D	**865**	B	**1065**	B
33	B	**266**	A	**466**	D	**666**	A	**866**	B	**1066**	B
34	B	**267**	B	**467**	A	**667**	C	**867**	D	**1067**	A
35	B	**268**	B	**468**	A	**668**	A	**868**	B	**1068**	B
36	B	**269**	B	**469**	D	**669**	B	**869**	B	**1069**	B
37	B	**270**	B	**470**	B	**670**	B	**870**	D	**1070**	A
38	B	**271**	B	**471**	A	**671**	A	**871**	B	**1071**	A

39	C	272	B	472	D	672	B	872	A	1072	B
40	C	273	B	473	B	673	A	873	B	1073	A
41	C	274	A	474	D	674	A	874	A	1074	A
57	B	275	A	475	D	675	B	875	A	1075	B
58	B	276	B	476	C	676	A	876	B	1076	B
66	A	277	B	477	A	677	B	877	A	1077	A
68	A	278	A	478	A	678	B	878	B	1078	A
69	B	279	A	479	D	679	B	879	A	1079	B
70	A	280	B	480	B	680	B	880	A	1080	B
73	A	281	A	481	B	681	B	881	A	1081	A
75	A	282	A	482	B	682	B	882	A	1082	A
76	A	283	A	483	B	683	A	883	B	1083	B
77	A	284	C	484	A	684	A	884	B	1084	A
78	B	285	B	485	D	685	B	885	B	1085	A
79	A	286	A	486	C	686	D	886	B	1086	B
80	B	287	D	487	B	687	A	887	B	1087	A
81	B	288	B	488	D	688	A	888	A	1088	A
82	B	289	B	489	B	689	B	889	A	1089	B
83	B	290	A	490	A	690	A	890	A	1090	D
84	B	291	A	491	B	691	B	891	B	1091	D
85	B	292	B	492	B	692	B	892	A	1092	D
86	A	293	B	493	A	693	A	893	A	1093	B
87	A	294	B	494	A	694	B	894	B	1094	A
88	A	295	B	495	B	695	A	895	A	1095	B
89	B	296	A	496	B	696	A	896	A	1096	A
92	B	297	B	497	C	697	B	897	A	1097	B
95	B	298	D	498	B	698	A	898	A	1098	A
96	B	299	B	499	A	699	A	899	A	1099	A
97	C	300	C	500	D	700	A	900	A	1100	B
98	C	301	B	501	D	701	B	901	A	1101	B
99	A	302	A	502	A	702	B	902	A	1102	A
100	B	303	A	503	A	703	A	903	A	1103	A
101	B	304	A	504	B	704	A	904	A	1104	B
102	B	305	B	505	D	705	B	905	B	1105	A
103	B	306	B	506	D	706	A	906	B	1106	A
104	B	307	A	507	A	707	B	907	A	1107	A
108	B	308	B	508	B	708	B	908	B	1108	A
109	B	309	B	509	B	709	B	909	B	1109	B
110	B	310	B	510	D	710	B	910	B	1110	C
111	B	311	B	511	A	711	B	911	B	1111	B
112	B	312	C	512	A	712	B	912	B	1112	A
113	D	313	B	513	B	713	A	913	B	1113	B
114	B	314	D	514	A	714	A	914	B	1114	A
115	B	315	B	515	A	715	A	915	A	1115	B
116	B	316	B	516	A	716	A	916	A	1116	B
117	A	317	B	517	A	717	A	917	C	1117	D
118	B	318	B	518	D	718	A	918	B	1118	D
119	A	319	B	519	B	719	A	919	A	1119	B
120	A	320	A	520	B	720	B	920	B	1120	D
121	A	321	A	521	A	721	D	921	B	1121	D

122	A	322	B	522	A	722	B	922	A	1122	B
123	B	323	D	523	A	723	B	923	A	1123	B
124	A	324	B	524	A	724	B	924	A	1124	C
125	B	325	B	525	A	725	B	925	B	1125	B
126	A	326	B	526	A	726	B	926	B	1126	A
127	A	327	B	527	A	727	A	927	B	1127	A
128	B	328	B	528	A	728	B	928	B	1128	B
129	B	329	B	529	A	729	A	929	B	1129	A
130	B	330	B	530	A	730	B	930	B	1130	A
131	A	331	B	531	A	731	B	931	B	1131	D
132	B	332	A	532	B	732	B	932	B	1132	B
133	A	333	A	533	A	733	A	933	A	1133	B
134	A	334	C	534	A	734	A	934	A	1134	D
135	C	335	B	535	A	735	B	935	C	1135	B
136	B	336	B	536	A	736	B	936	A	1136	A
137	D	337	A	537	D	737	A	937	A	1137	C
138	B	338	B	538	B	738	A	938	B	1138	B
139	B	339	B	539	B	739	A	939	A	1139	A
140	B	340	A	540	B	740	A	940	A	1140	A
141	B	341	B	541	A	741	A	941	A	1141	A
142	A	342	D	542	A	742	A	942	B	1142	A
143	A	343	D	543	B	743	B	943	A	1143	A
144	A	344	A	544	B			944	A	1144	A
145	B	345	A	545	D	745	A	945	B	1145	B
146	A	346	C	546	B	746	A	946	B	1146	B
147	A	347	B	547	B	747	B	947	A	1147	A
148	A	348	B	548	D	748	A	948	B		
149	A	349	B	549	D	749	B	949	B		
150	B	350	A	550	D	750	A	950	D		
151	B	351	A	551	A	751	B	951	A		
152	A	352	A	552	A	752	A	952	B		
153	A	353	A	553	B	753	A	953	B		
154	A	354	A	554	B	754	D	954	B		
155	A	355	A	555	A	755	B	955	A		
156	A	356	B	556	B	756	B	956	D		
157	D	357	A	557	B	757	A	957	B		
158	D	358	A	558	A	758	A	958	A		
159	D	359	A	559	B	759	A	959	B		
160	B	360	A	560	B	760	A	960	B		
161	B	361	B	561	B	761	A	961	B		
162	A	362	A	562	B	762	A	962	B		
163	A	363	A	563	D	763	A	963	A		
164	B	364	A	564	A	764	A	964	A		
165	A	365	B	565	B	765	A	965	B		
166	A	366	A	566	A	766	A	966	A		
167	B	367	B	567	A	767	A	967	A		
168	A	368	A	568	A	768	A	968	A		
169	A	369	B	569	B	769	B	969	A		
170	B	370	B	570	B	770	A	970	C		
171	B	371	A	571	B	771	A	971	A		

172	B	**372**	B	**572**	A	**772**	D	**972**	B		
173	B	**373**	B	**573**	D	**773**	A	**973**	B		
174	C	**374**	B	**574**	B	**774**	A	**974**	C		
175	C	**375**	A	**575**	D	**775**	D	**975**	B		
176	D	**376**	B	**576**	B	**776**	B	**976**	A		
177	C	**377**	D	**577**	B	**777**	D	**977**	B		
178	B	**378**	D	**578**	B	**778**	A	**978**	A		
179	B	**379**	B	**579**	B	**779**	A	**979**	A		
180	B	**380**	A	**580**	B	**780**	A	**980**	A		
181	B	**381**	A	**581**	B	**781**	A	**981**	B		
182	A	**382**	B	**582**	B	**782**	A	**982**	B		
183	C	**383**	A	**583**	D	**783**	C	**983**	B		
184	B	**384**	A	**584**	B	**784**	A	**984**	A		
185	D	**385**	B	**585**	A	**785**	D	**985**	D		
186	B	**386**	B	**586**	B	**786**	A	**986**	A		
187	B	**387**	B	**587**	B	**787**	A	**987**	D		
188	D	**388**	B	**588**	A	**788**	B	**988**	A		
189	A	**389**	A	**589**	B	**789**	B	**989**	D		
190	A	**390**	A	**590**	B	**790**	A	**990**	A		
191	B	**391**	A	**591**	A	**791**	C	**991**	A		
192	A	**392**	A	**592**	D	**792**	A	**992**	B		
193	B	**393**	B	**593**	D	**793**	B	**993**	C		
194	A	**394**	B	**594**	D	**794**	A	**994**	A		
195	B	**395**	A	**595**	A	**795**	A	**995**	A		
196	D	**396**	B	**596**	A	**796**	A	**996**	B		
197	B	**397**	B	**597**	D	**797**	A	**997**	A		
198	B	**398**	B	**598**	B	**798**	B	**998**	B		
199	A	**399**	B	**599**	B	**799**	A	**999**	B		
200	B	**400**	B	**600**	C	**800**	A	**1000**	A		
201	B	**401**	B	**601**	A	**801**	C	**1001**	A		
202	B	**402**	D	**602**	B	**802**	B	**1002**	A		
203	B	**403**	B	**603**	B	**803**	A	**1003**	B		
204	B	**404**	A	**604**	D	**804**	B	**1004**	B		
205	A	**405**	B	**605**	D	**805**	B	**1005**	B		
206	A	**406**	B	**606**	C	**806**	B	**1006**	B		
207	A	**407**	B	**607**	B	**807**	A	**1007**	A		
208	B	**408**	B	**608**	C	**808**	B	**1008**	B		
209	A	**409**	B	**609**	B	**809**	A	**1009**	B		
210	A	**410**	C	**610**	A	**810**	B	**1010**	C		
211	B	**411**	B	**611**	D	**811**	A	**1011**	B		
212	B	**412**	B	**612**	C	**812**	A	**1012**	B		
213	B	**413**	A	**613**	A	**813**	A	**1013**	A		
214	B	**414**	B	**614**	B	**814**	A	**1014**	A		
215	A	**415**	B	**615**	B	**815**	B	**1015**	B		
216	B	**416**	B	**616**	B	**816**	B	**1016**	A		
217	B	**417**	A	**617**	B	**817**	A	**1017**	B		
218	B	**418**	A	**618**	B	**818**	A	**1018**	B		
219	B	**419**	B	**619**	B	**819**	A	**1019**	A		
220	A	**420**	B	**620**	B	**820**	A	**1020**	A		
221	B	**421**	A	**621**	B	**821**	A	**1021**	B		

222	B	**422**	A	**622**	B	**822**	D	**1022**	D		
223	A	**423**	B	**623**	A	**823**	B	**1023**	A		
224	B	**424**	A	**624**	A	**824**	B	**1024**	C		
225	A	**425**	C	**625**	A	**825**	B	**1025**	A		
226	D	**426**	B	**626**	A	**826**	D	**1026**	C		
227	B	**427**	B	**627**	A	**827**	B	**1027**	B		
228	D	**428**	A	**628**	A	**828**	B	**1028**	B		
229	B	**429**	D	**629**	B	**829**	A	**1029**	A		
230	B	**430**	A	**630**	B	**830**	A	**1030**	A		
231	B	**431**	B	**631**	B	**831**	B	**1031**	A		
232	B	**432**	A	**632**	A	**832**	A	**1032**	A		
233	A	**433**	B	**633**	A	**833**	A	**1033**	A		

等效物及範疇

【2750】 在申請專利範圍中，除非相反地指示或以其他方式自上下文顯而易見，否則諸如「一(a/an)」及「該(the)」之冠詞可意謂一個或超過一個。除非相反地指示或以其他方式自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群成員存在於既定產物或方法中、用於既定產物或方法中或以其他方式與既定產物或方法相關，則在該群的一或多個成員之間包括「或」的技術方案或描述視為滿足。本發明包括其中恰好群組之一個成員存在於既定產物或方法中、用於既定產物或方法中或以其他方式與既定產物或方法相關之實施例。本發明包括超過一個或所有群組成員存在於、用於既定產物或方法中或以其他方式與既定產物或方法相關之實施例。

【2751】 此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列技術方案之一或多個限制、要素、條款及描述性用語經引入另一條技術方案中之所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一技術方案之任何技術方案可經修改以包括在依附於同一基本技術方案之任何其他技術方案中可見的一或多個限制。在要素以清單形式，例如呈馬庫什群組(Markush group)形式呈現下，亦揭示要素之各子群組，且可自該群組移除任何要素。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含特定要素及/或特徵時，本發明或本發明態樣之某些實施例由此類要素及/或特徵組成或基本上由此類

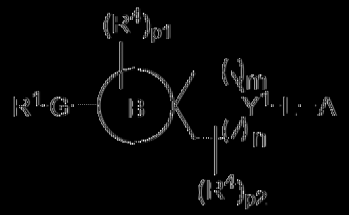
要素及/或特徵組成。出於簡單性目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放的且准許包括額外要素或步驟。當給出範圍時，包括端點。此外，除非另有指示或以其他方式自上下文及一般技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另有明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

【2752】 本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他公開案，以上所有者均以引用之方式併入本文中。若任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自申請專利範圍中之任一或多項排除。因為此類實施例被認為是一般熟習此項技術者所已知的，所以可對其進行排除，即使未在本文中明確地闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何技術方案排除，無論是否與先前技術之存在相關。

【2753】 熟習此項技術者將認識到，或僅使用常規實驗便能夠確定本文所描述之特定實施例的許多等效物。本文所描述之本發明實施例之範疇並不意欲限於以上描述，而實際上如所附申請專利範圍中所闡述。一般技術者將瞭解，可在不脫離如以下申請專利範圍所定義之本發明之精神或範疇的情況下對本說明書進行各種改變及修改。

【2754】 出於完整性原因，本發明之各種態樣在以下編號之條項中闡述：

【2755】 條項1.一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基或氫保護基；

G為鍵、-O-、-OC(R^5)(R^6)-或-C(R^5)(R^6)-；

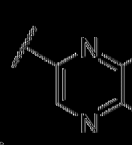
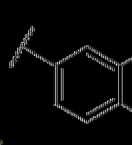
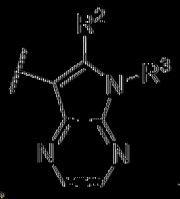
B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基；

R^4在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基，或同一碳上之兩個R^4與該碳形成羰基；

Y^1為N或CR^5；

R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基；

L為鍵、-SO_2-、-C(=O)-、-C(=O)C(R^5)(R^6)-或-NHC(=O)-；

A為  、  、  或經取代或未經取代之5員雜芳基；

R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

m及n各自獨立地為0、1或2；及

p1及p2各自獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

[0756] 條項2.如條項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經取代或未經取代之雜芳基或氮保護基。

[0757] 條項3.如條項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經取代或未經取代之雜芳基。

[0758] 條項4.如條項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經取代或未經取代之吡啶基。

[0759] 條項5.如條項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經取代之吡啶基。

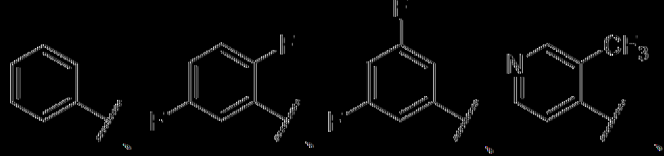
[0760] 條項6.如條項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經鹵素或鹵烷基取代之吡啶基。

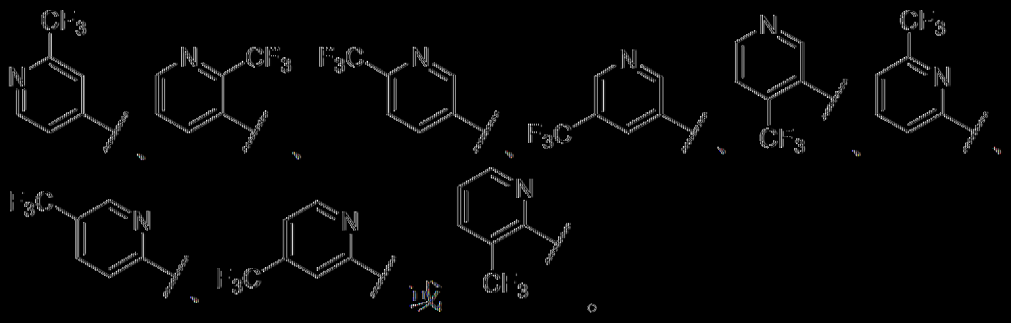
[0761] 條項7.如條項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經鹵烷基取代之吡啶基。

[0762] 條項8.如條項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經三氟甲基取代之吡啶基。

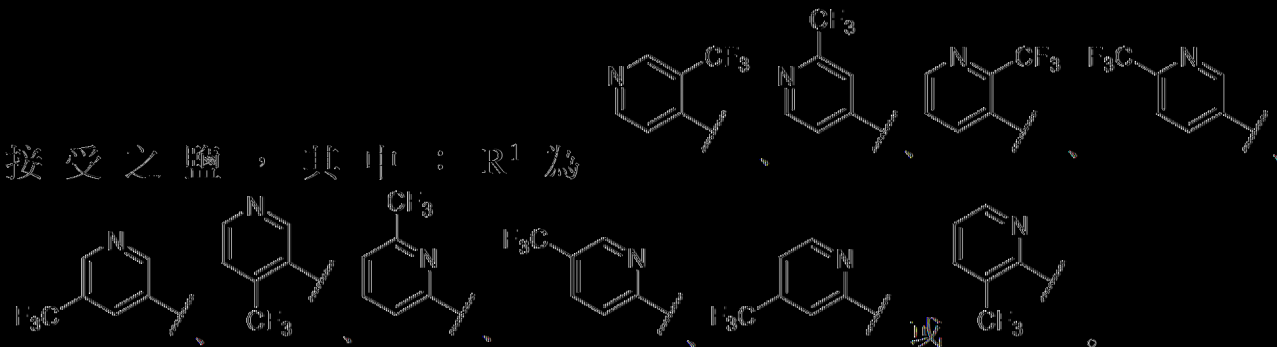
[0763] 條項9.如條項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為經取代或未經取代之苯基。

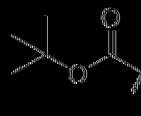
[0764] 條項10. 如條項1或9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為未經取代之苯基或經鹵素或鹵烷基取代之苯基。

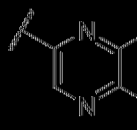
[0765] 條項11. 如條項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為  、

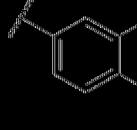


[0277] 項12. 如項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為



[0278] 項13. 如項1或2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為氫保護基(例如 )。

[0279] 項14. 如項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  。

[0280] 項15. 如項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  。

[0281] 項16. 如項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3各自獨立地為氫或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

[0282] 項17. 如項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2為經取代或未經取代之雜芳基。

【2772】 條項18. 如條項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2為經取代或未經取代之噻二唑基。

【2773】 條項19. 如條項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^3為氫。

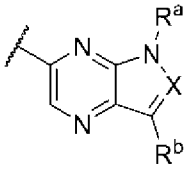
【2774】 條項20. 如條項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜芳基。

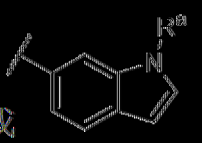
【2775】 條項21. 如條項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡咯基或經取代或未經取代之吡唑基。

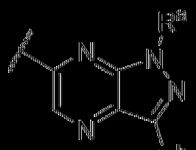
【2776】 條項22. 如條項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡唑基。

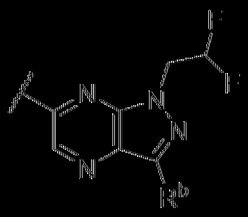
【2777】 條項23. 如條項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為經取代或未經取代之5員雜芳基。

【2778】 條項24. 如條項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為經取代或未經取代之吡唑基或經取代或未經取代之噻唑基。

【2779】 條項25. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  ；其中X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[(2780)] 條項26. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  或  ；其中R^a為氫或經取代或未經取代之烷基。

[(2781)] 條項27. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基。

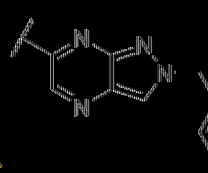
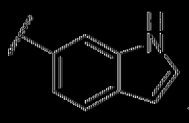
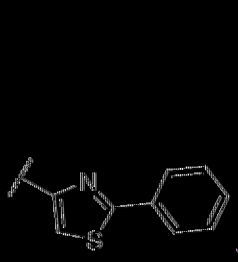
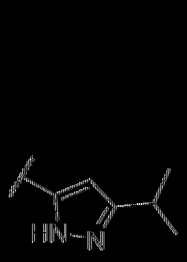
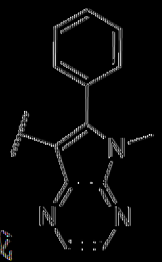
[(2782)] 條項28. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  ；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

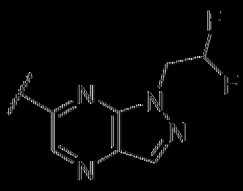
[(2783)] 條項29. 如條項25至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^b為鹵素、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[(2784)] 條項30. 如條項25至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^b為氫。

[(2785)] 條項31. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  。

[(2786)] 條項32. 如條項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中：A為  、、  、  、  、  、  、  、  或  。

[(278)] 係項33. 如係項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：A為  。

[(279)] 係項34. 如係項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：G為鍵或-O-。

[(280)] 係項35. 如係項1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：G為鍵。

[(281)] 係項36. 如係項1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：G為-O-。

[(282)] 係項37. 如係項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：G為-C(R^5)(R^6)-。

[(283)] 係項38. 如係項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：G為-OC(R^5)(R^6)-。

【2793】 條項39. 如條項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y^1為N。

【2794】 條項40. 如條項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y^1為CR^5。

【2795】 條項41. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為1；且n為1。

【2796】 條項42. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為0。

【2797】 條項43. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為2；且n為0。

【2798】 條項44. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為1；且n為0。

【2799】 條項45. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為1。

【2800】 條項46. 如條項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為2。

【2801】 條項47. 如條項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：L為鍵。

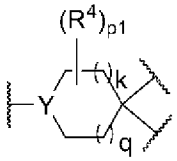
【2802】 條項48. 如條項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：L為-C(=O)-。

【2803】 條項49. 如條項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：L為$-C(=O)C(R^5)(R^6)-$。

【2804】 條項50. 如條項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中：L為-SO_2-。

【2805】 條項51. 如條項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：L為-NHC(=O)-。

【2806】 條項52. 如條項1至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：-$B(R^4)_{p1}$-為  ；其中：Y為N或CR^5；k及q各自獨立地為0、1或2；且Y與式(I)之G結合。

【2807】 條項53. 如條項52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y為N。

【2808】 條項54. 如條項52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y為CR^5。

【2809】 條項55. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為2。

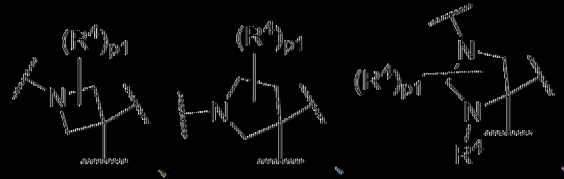
【2810】 條項56. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為1；且q為1。

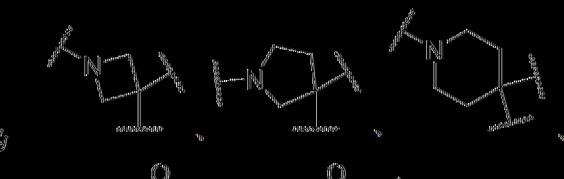
【2811】 條項57. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為0。

【2812】 條項58. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為2；且q為0。

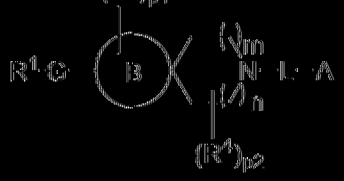
【2813】 條項59. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為1；且q為0。

【2814】 條項60. 如條項52至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為1。

[2815] 條項61. 如條項1至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：-B(R4)p1-為  、、、、、、、、或。

[2816] 條項62. 如條項1至61中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：-B(R4)p1-為  、、、、、、、、、、、、、、或。

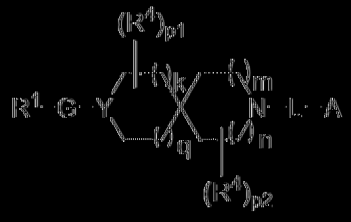
[2817] 條項63. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-a)：



(I-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2818] 條項64. 如條項1或52之化合物，其中該化合物具有式(I-b)：



(I-b)　　，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y為N或CR^5；且k及q各自獨立地為0、1或2。

[2819]　條項65.　如條項64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y為N。

[2820]　條項66.　如條項64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：Y為CR^5。

[2821]　條項67.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為2。

[2822]　條項68.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為1；且q為1。

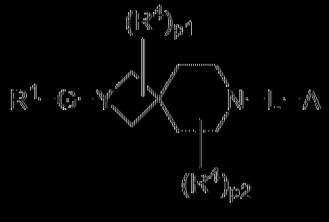
[2823]　條項69.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為0。

[2824]　條項70.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為2；且q為0。

[2825]　條項71.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為1；且q為0。

[2826]　條項72.　如條項64至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：k為0；且q為1。

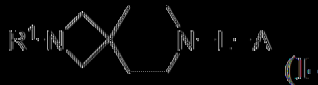
[2827]　條項73.　如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-c)：



(I-c)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

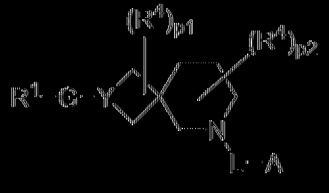
[2828] 條項74. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-c-1)：



(I-c-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

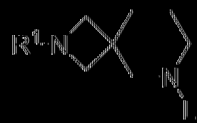
[2829] 條項75. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-d)：



(I-d)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2830] 條項76. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-d-1)：



(I-d-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

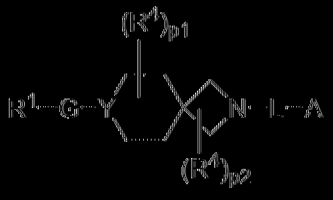
[2831] 條項77. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-d-4)：



(I-d-4)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2832] 條項78. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-e)：



(I-c)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

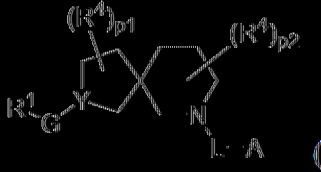
[2833] 條項79. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-c-1)：



(I-c-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

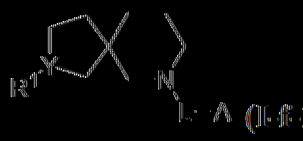
[2834] 條項80. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-f)：



(I-f)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

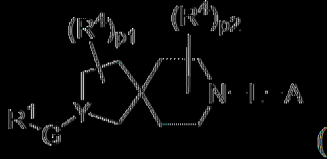
[2835] 條項81. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-f-1)：



(I-f-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

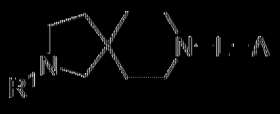
[2836] 條項82. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-g)：



(I-g)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

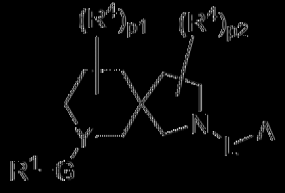
[2837] 條項83. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-g-1)：



(I-g-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

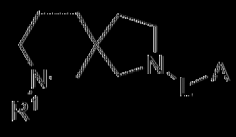
[2838] 條項84. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-h)：



(I-h)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

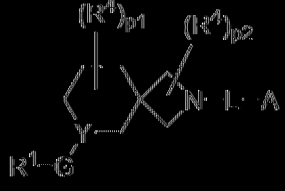
[2839] 條項85. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-h-1)：



(I-h-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

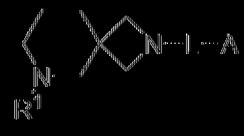
[2840] 條項86. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-i)：



(I-i)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

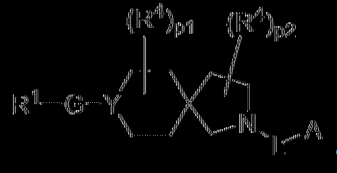
[2841] 條項87. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-i-1)：



(I-i-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2842] 條項88. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-j)：



(I-j)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

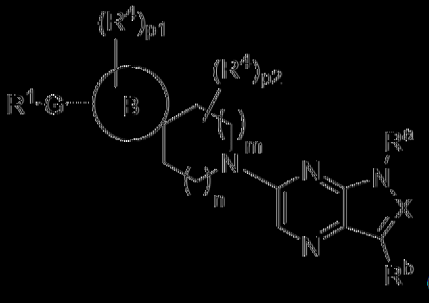
[2843] 條項89. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-j-1)：



(I-j-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

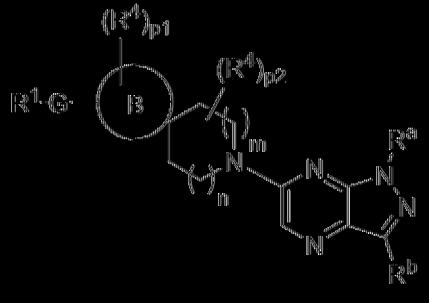
[2844] 條項90. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-k)：



(I-k)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

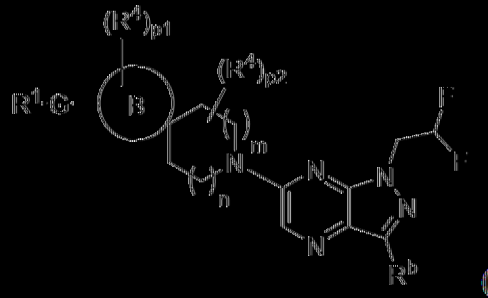
[2845] 條項91. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-l)：



(I-l)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

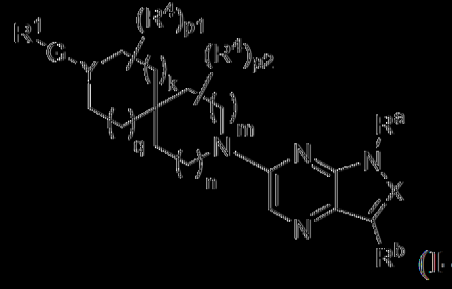
[2846] 條項92. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-m)：



(I-m)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

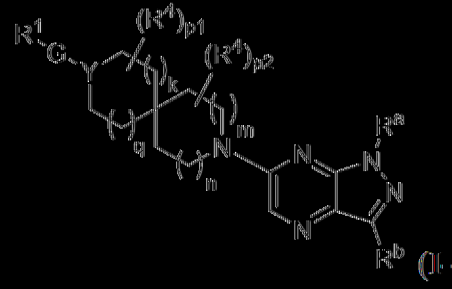
[2847] 條項93. 如條項52或64之化合物，其中該化合物具有式(I-n)：



(I-n)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

[2848] 條項94. 如條項52或64之化合物，其中該化合物具有式(I-o)：

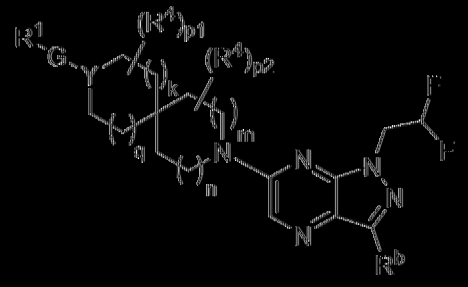


(I-o)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^a為氫、經取代或未經取代之烷

其或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

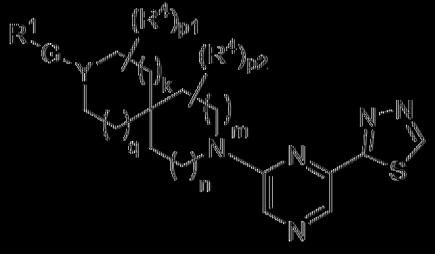
[2849] 條項95. 如條項52或64之化合物，其中該化合物具有式(I-p)：



(I-p)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^b為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之烷氧基。

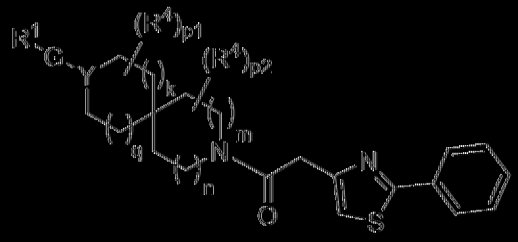
[2850] 條項96. 如條項52或64之化合物，其中該化合物具有式(I-q)：



(I-q)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2851] 條項97. 如條項52或64之化合物，其中該化合物具有式(I-r)：



(I-r)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

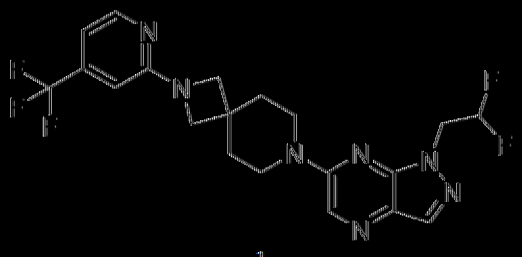
[2852] 條項98. 如條項1之化合物，其中該化合物具有式(I-s)：



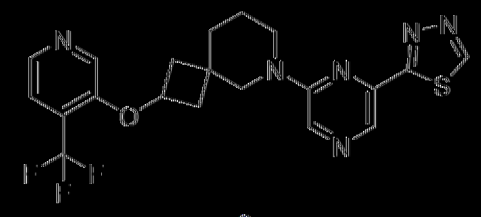
(I-s)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

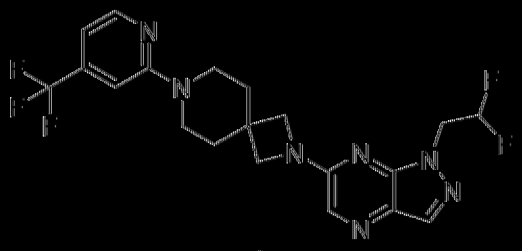
[2853] 條項99. 如條項1之化合物，其中該化合物為：



1



2



3



4



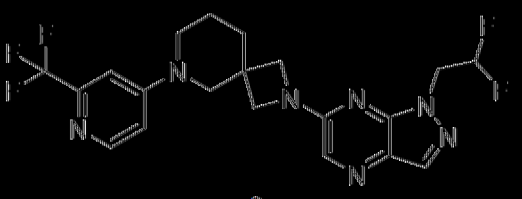
5



6



7



8



9



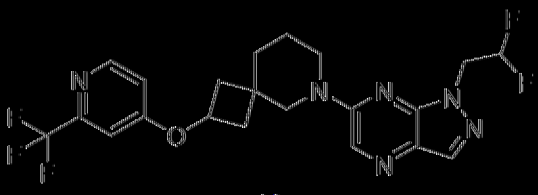
10



11



12



13



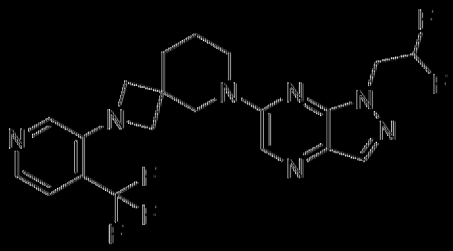
14



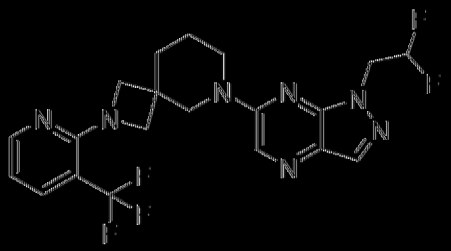
15



16



17



18



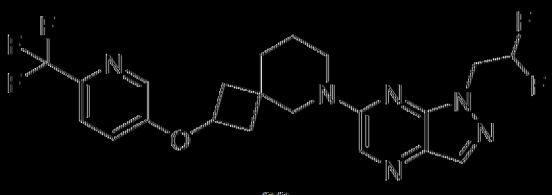
19



20



21



22



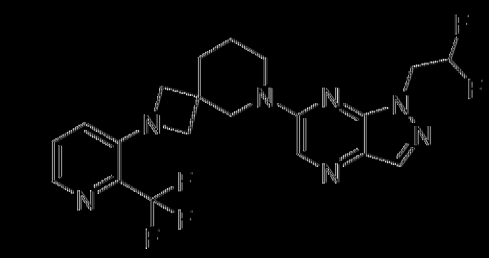
23



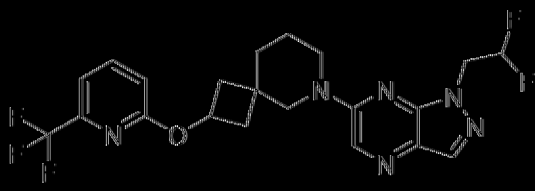
24



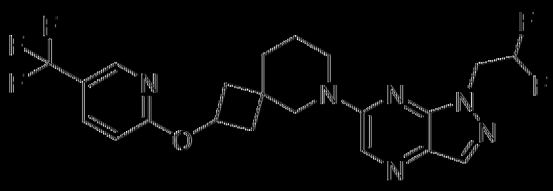
25



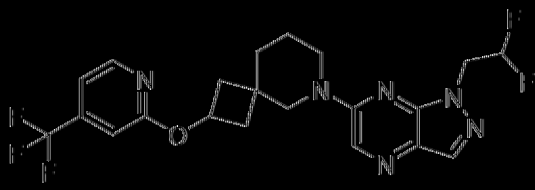
26



27



28



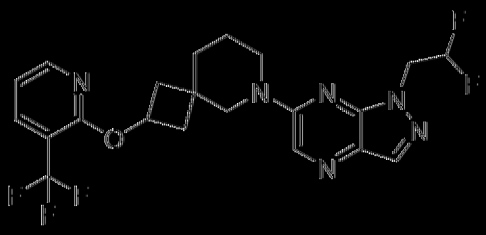
29



30



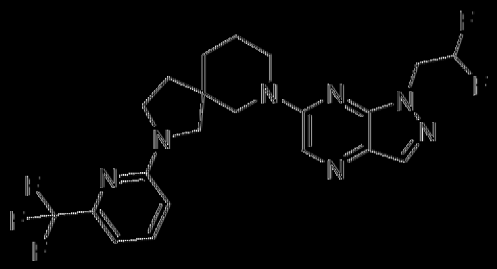
31



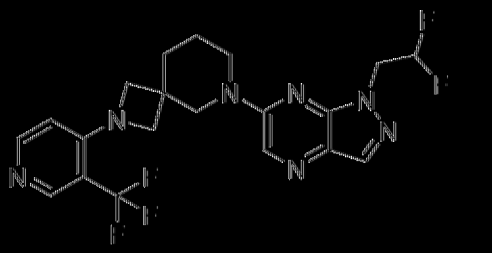
32



33



34



35



36



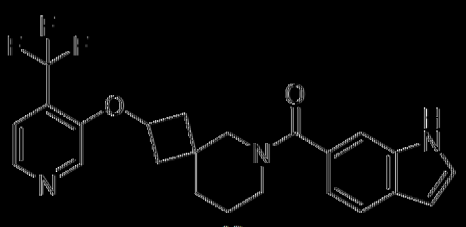
37



38



39



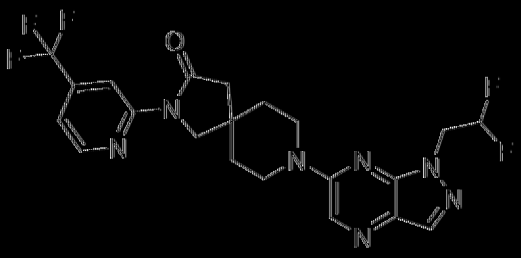
40



41



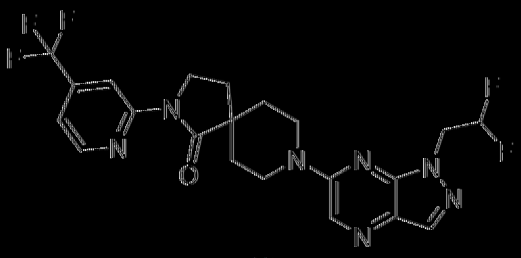
42



43



44



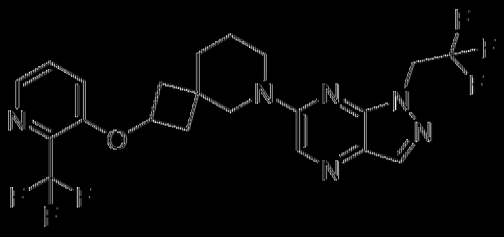
45



46



47



48



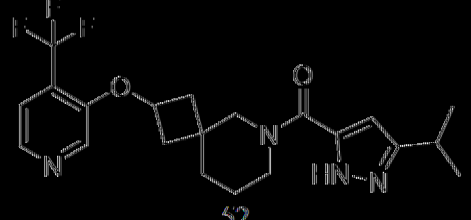
49



50



51



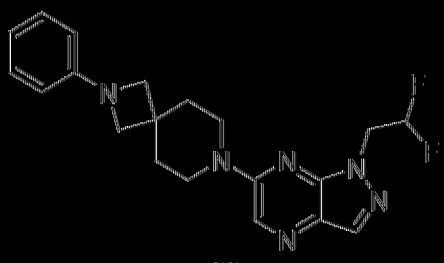
52



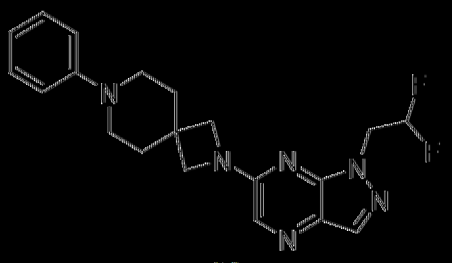
53



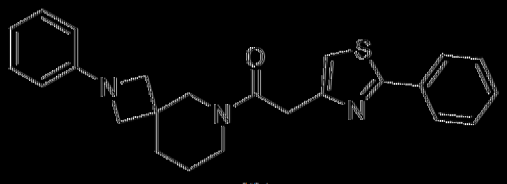
54



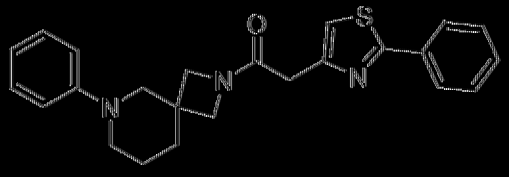
55



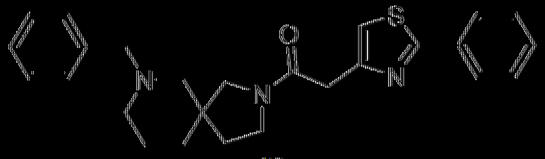
56



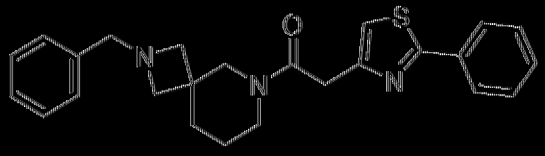
57



58



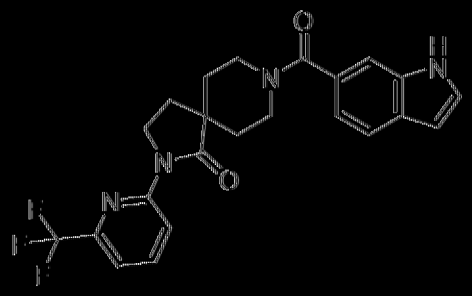
59



60



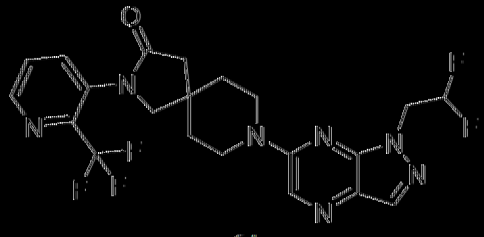
61



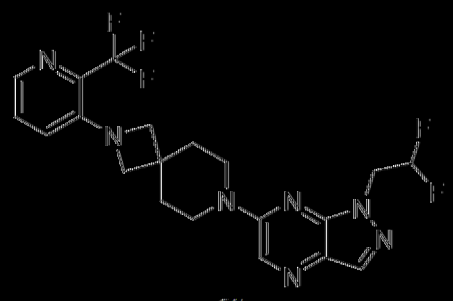
62



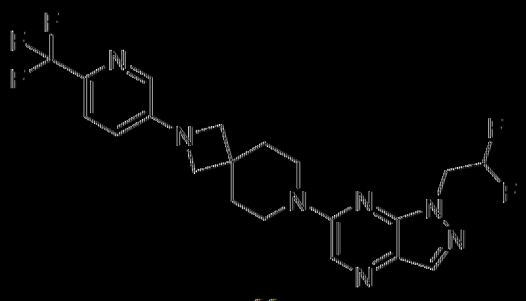
63



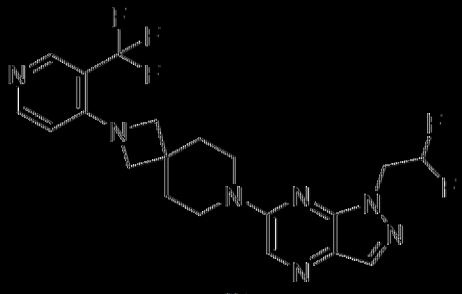
64



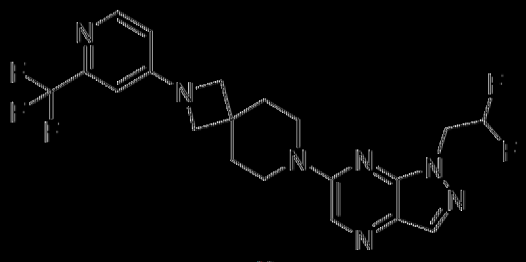
65



66



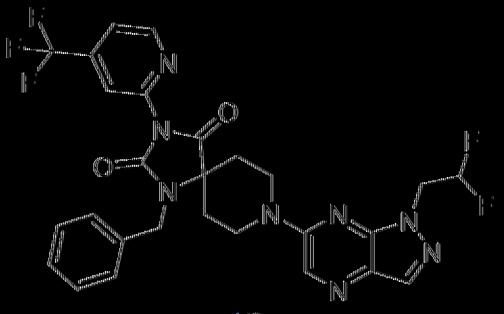
67



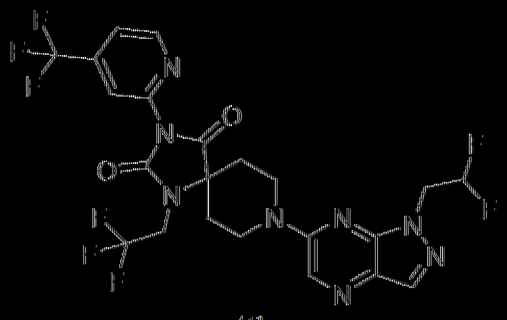
68



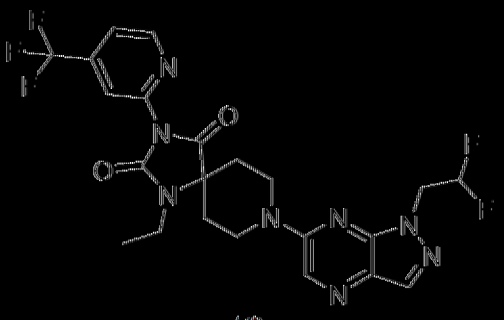
69



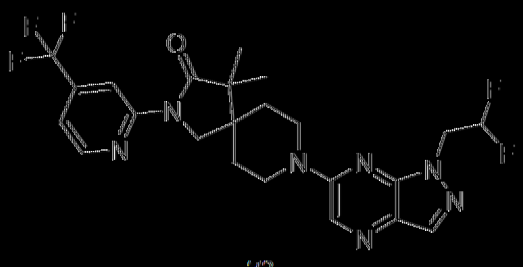
70



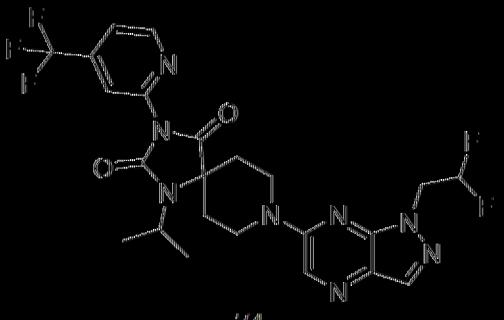
71



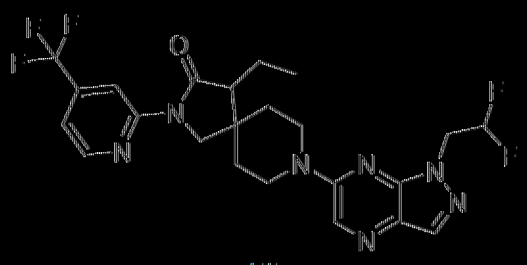
72



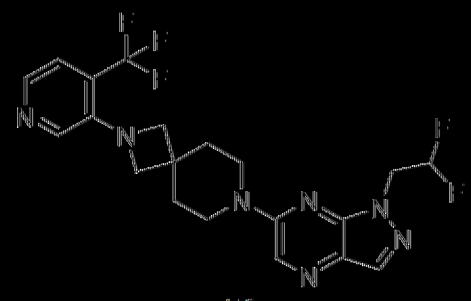
73



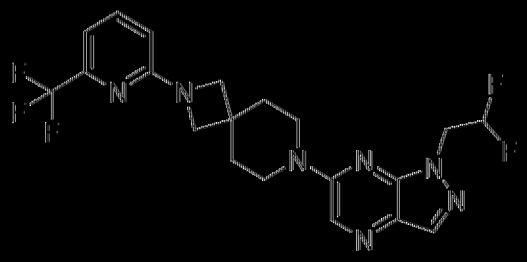
74



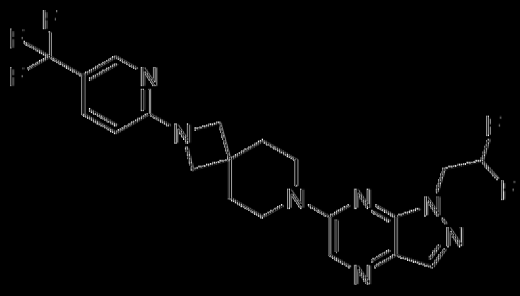
75



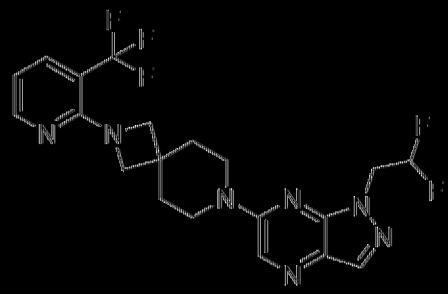
76



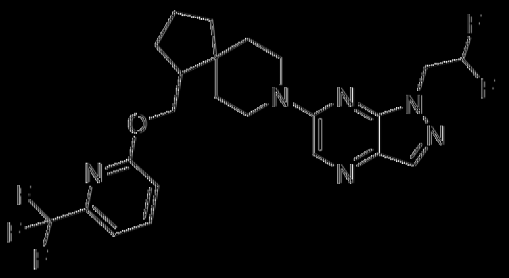
77



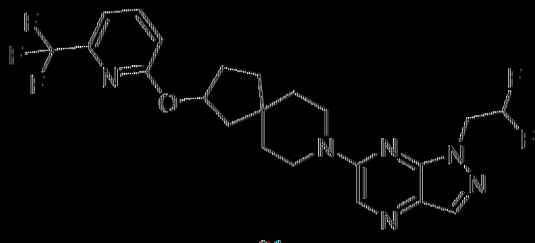
78



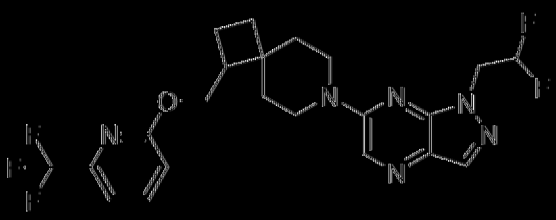
79



80



81



82



83



84



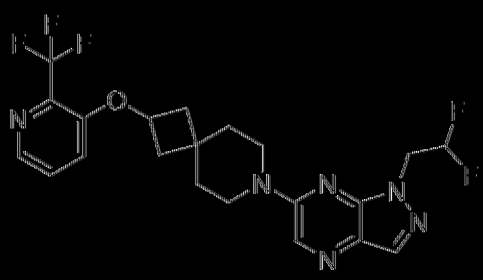
85



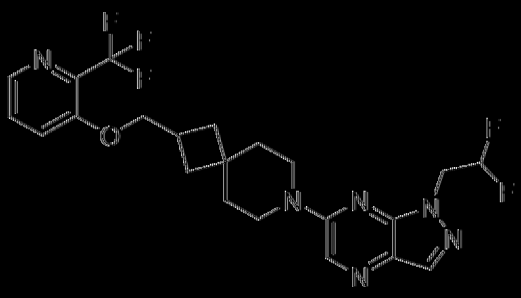
86



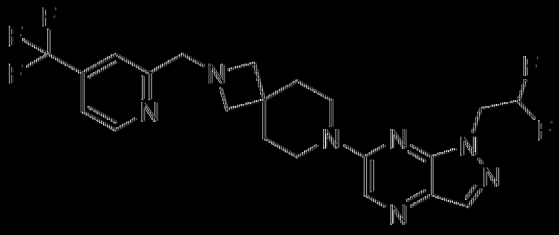
87



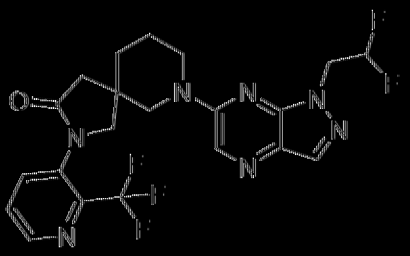
88



89



90



91



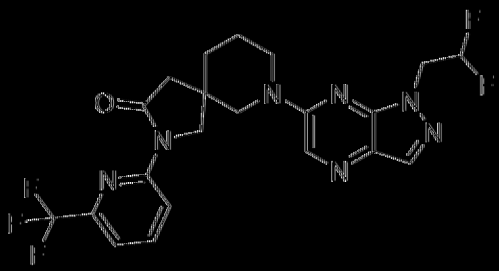
92



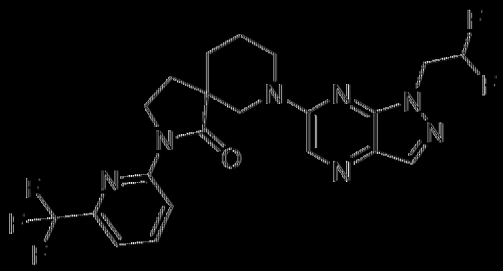
93



94



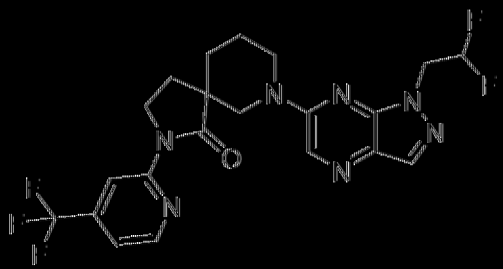
95



96



97



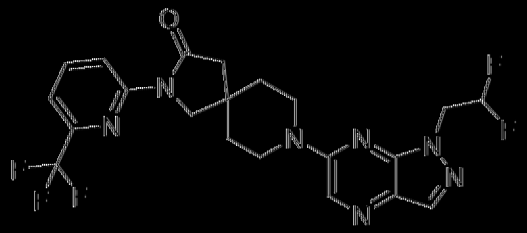
98



99



100



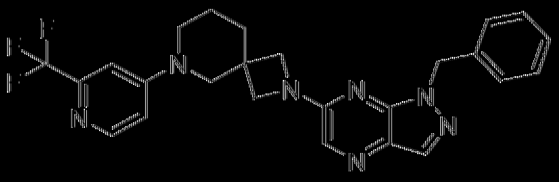
101



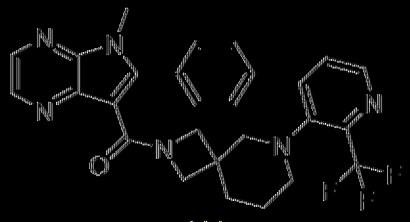
102



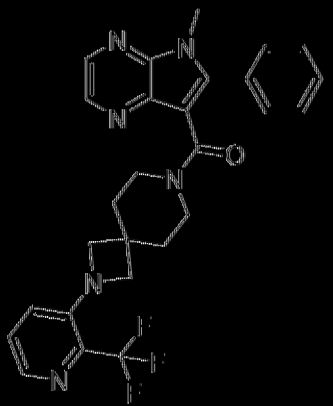
103



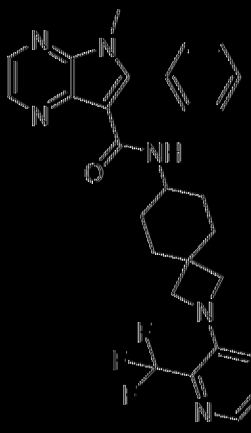
104



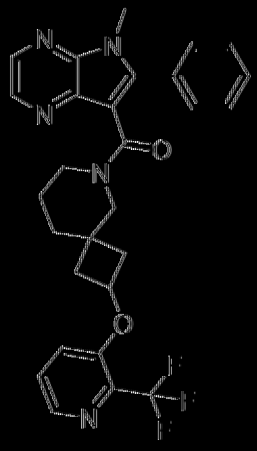
105



106



107



108

或其醫藥學上可接受之鹽。

[2854] 條項100. 一種醫藥組合物，其包含如條項1至99中任一項

之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【2855】 條項101. 一種套組，其包含如條項1至99中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如條項100之醫藥組合物，及關於向有需要之個體投與該化合物或該醫藥組合物的說明書。

【2856】 條項102. 一種治療有需要之個體之疾病或病症之方法，該方法包含投與有效量之如條項1至99中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如條項100之醫藥組合物。

【2857】 條項103. 如條項102之方法，其中該疾病或病症與葡糖腦苷脂酶活性相關。

【2858】 條項104. 如條項102或103之方法，其中該疾病或病症為神經疾病或病症。

【2859】 條項105. 如條項104之方法，其中該神經疾病或病症為帕金森氏症或高歇氏病。

【2860】 條項106. 一種活化葡糖腦苷脂酶之方法，該方法包含使葡糖腦苷脂酶與有效量之如條項1至99中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如條項100之醫藥組合物接觸。

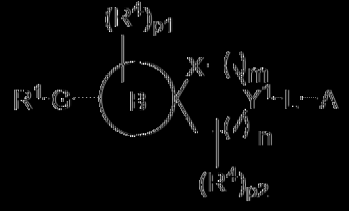
【2861】 條項107. 如條項106之方法，其中該接觸在活體外。

【2862】 條項108. 如條項106之方法，其中該接觸在活體內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之芳基、鹵烷基，或氮保護基；

G為鍵、$-NR^A-$、$-C(=O)-$、$-SO_2-$、$-O-$、$-OC(R^5)(R^6)-$或$-C(R^5)(R^6)-$；

B為環烷基，或在其環中包含至少一個氮原子之雜環基；

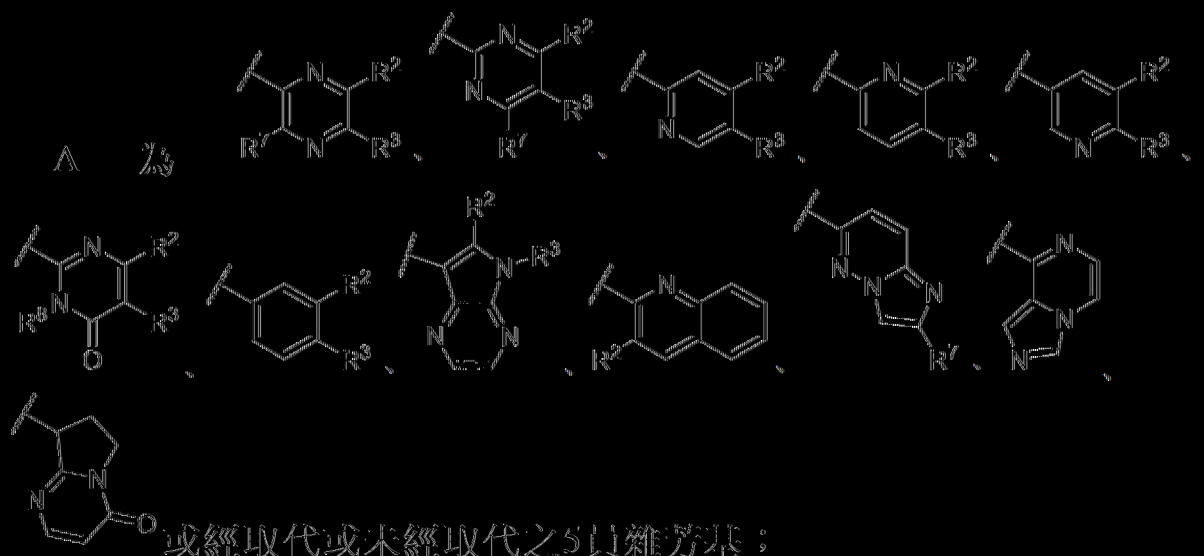
R^4在各次出現時獨立地為鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基，或不同碳上之兩個R^4組合形成橋聯環，或同一碳上之兩個R^4與該碳形成羰基或環烷基；

X為$-O-$、$-NR^A-$或$-C(R^4)_2-$；

Y^1為N或CR^5；

R^5及R^6在各次出現時各自獨立地為氫、鹵素，或經取代或未經取代之烷基；

L為鍵、$-SO_2-$、$-C(=O)-$、$-C(=O)C(R^5)(R^6)-$、$-NR^A-$或$-NHC(=O)-$；

A 為  或經取代或未經取代之5員雜芳基；

R^2及R^3各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^1為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基；

R^8為經取代或未經取代之烷基；

各R^獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基，或氮保護基；

m及n各自獨立地為0、1或2；及

p1及p2各自獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

[請求項2]

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基，或氮保護基。

[請求項3]

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之嘧啶基。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代之吡啶基，或經取代之嘧啶基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經至少一個鹵素、未經取代之烷基或鹵烷基取代的吡啶基；或經至少一個鹵素、未經取代之烷基或鹵烷基取代的嘧啶基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經至少一個鹵烷基取代之吡啶基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經至少一個三氟甲基取代之吡啶基。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經至少一個未經取代之烷基或鹵烷基取代之嘧啶基。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經至少一個甲基或三氟甲基取代之嘧啶基。

[請求項11]

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經取代或未經取代之苯基。

[請求項12]

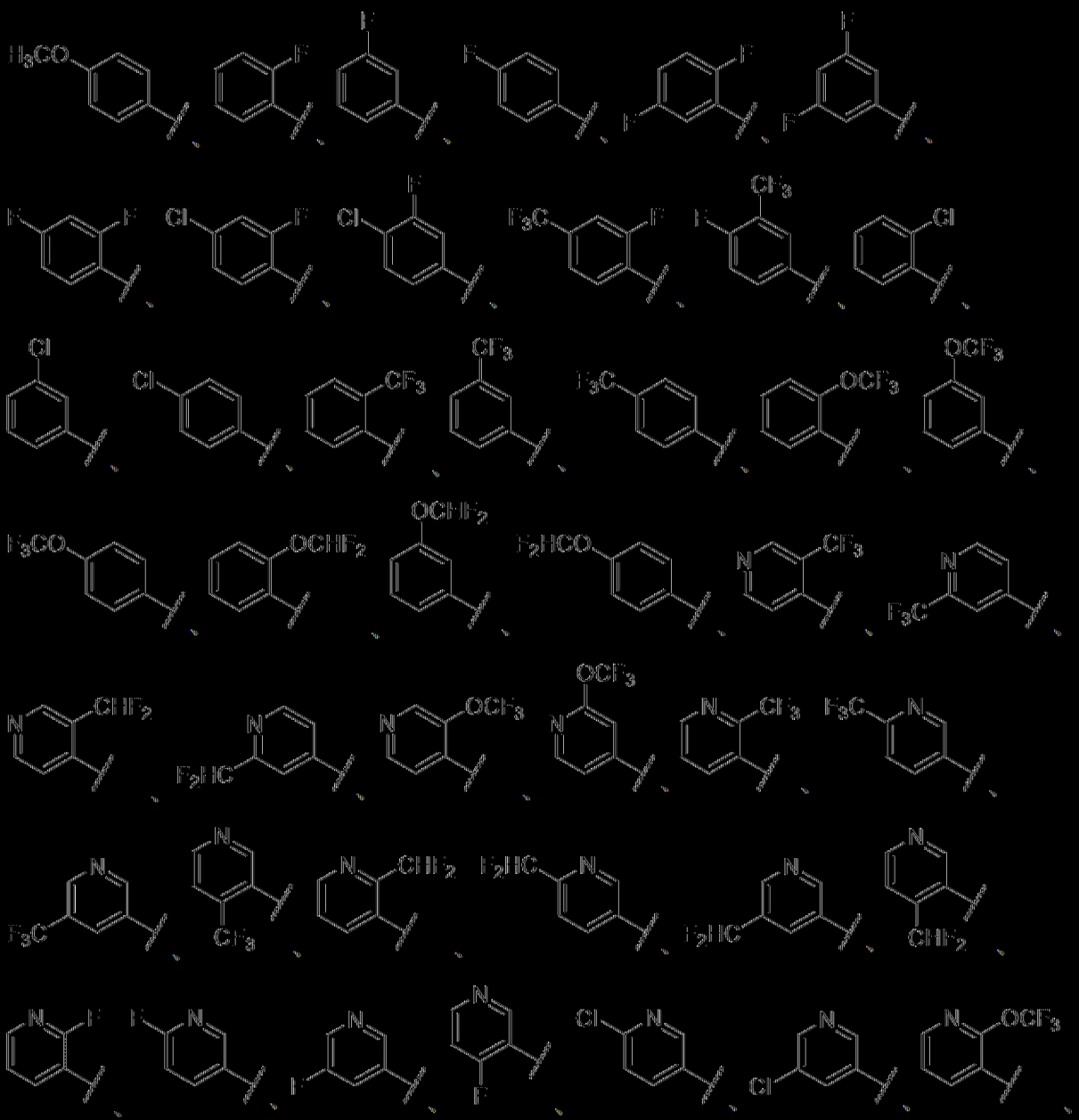
如請求項1或9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

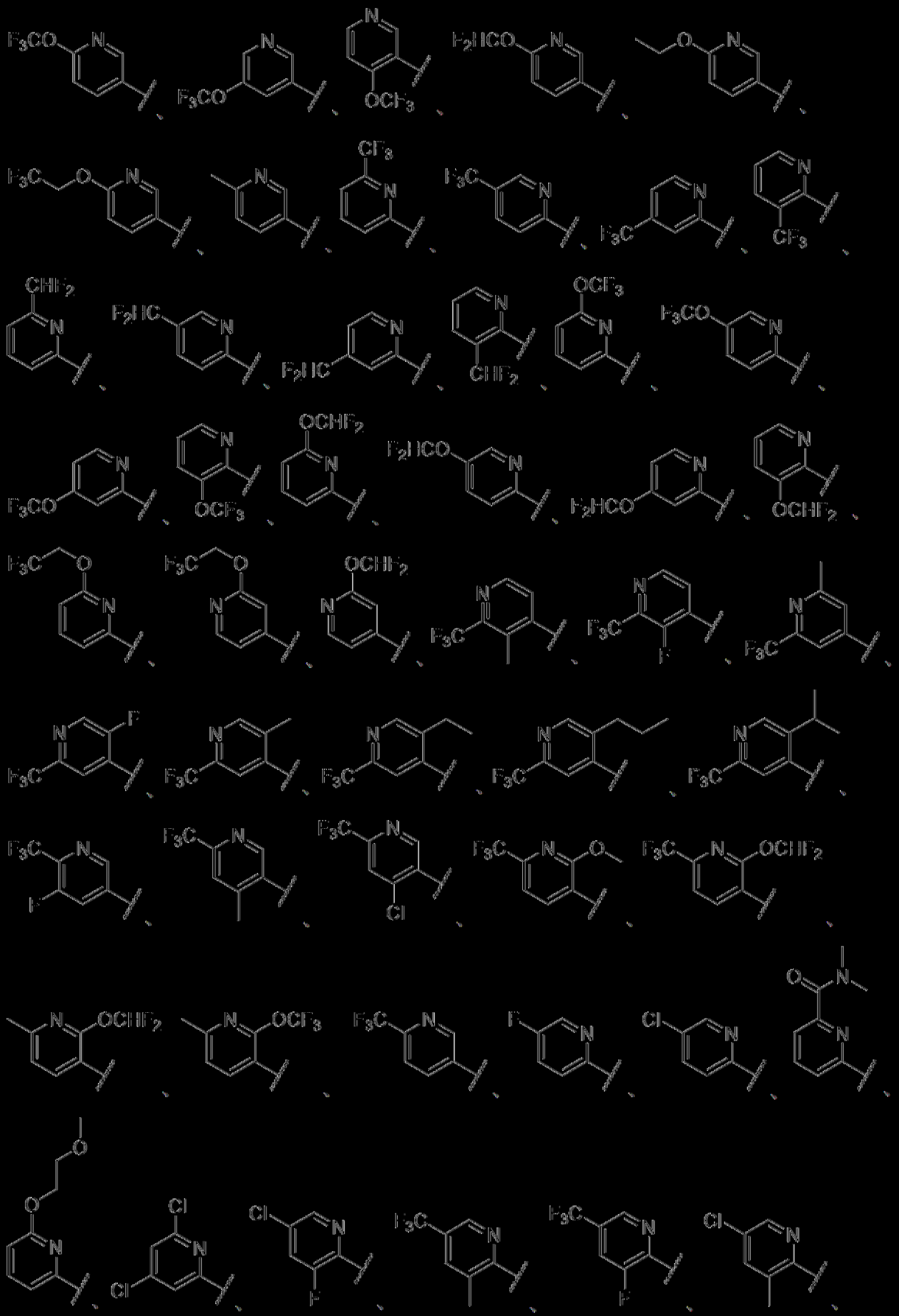
R^1為未經取代之苯基，或經鹵素或鹵烷基取代之苯基。

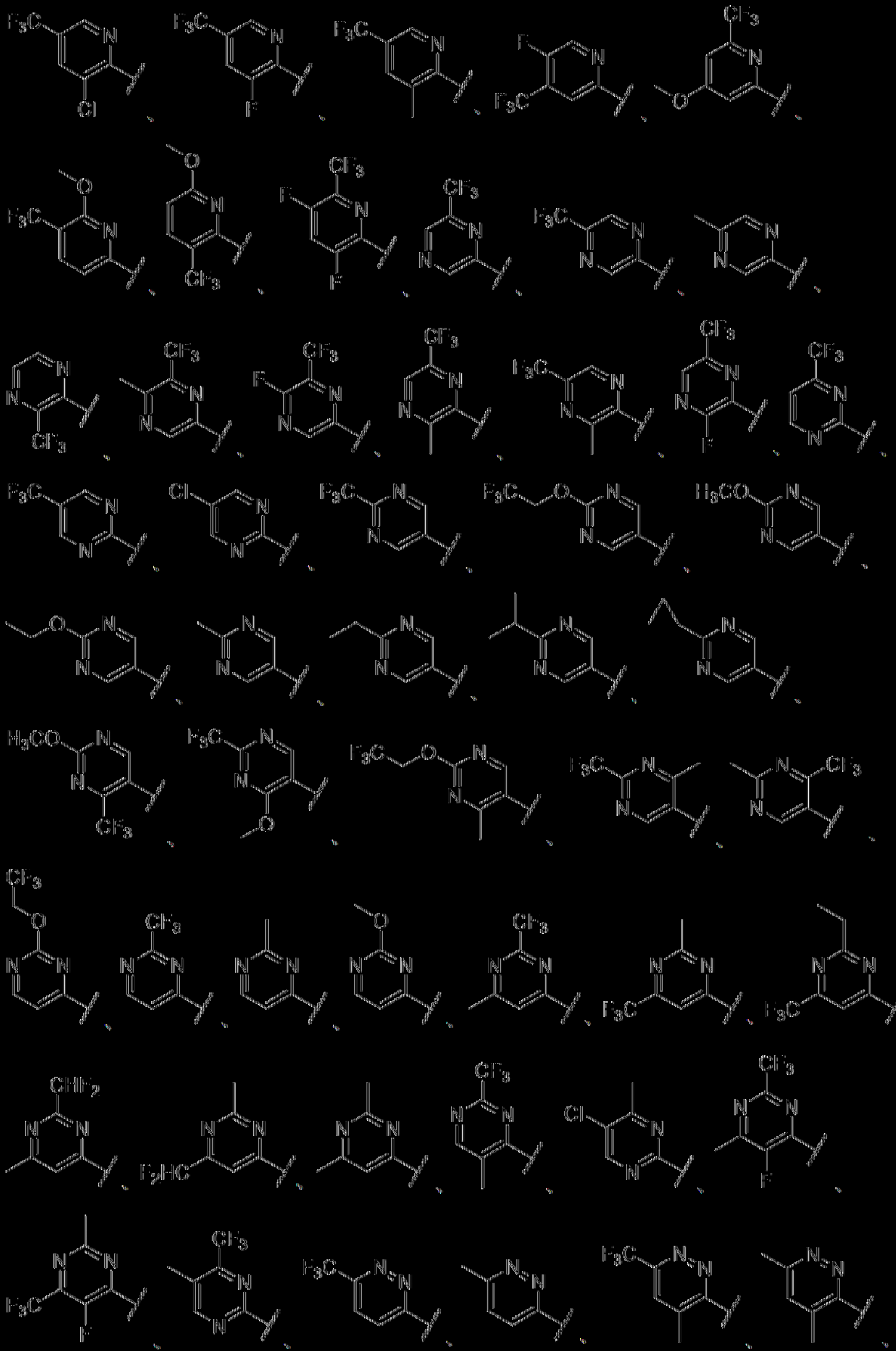
[請求項13]

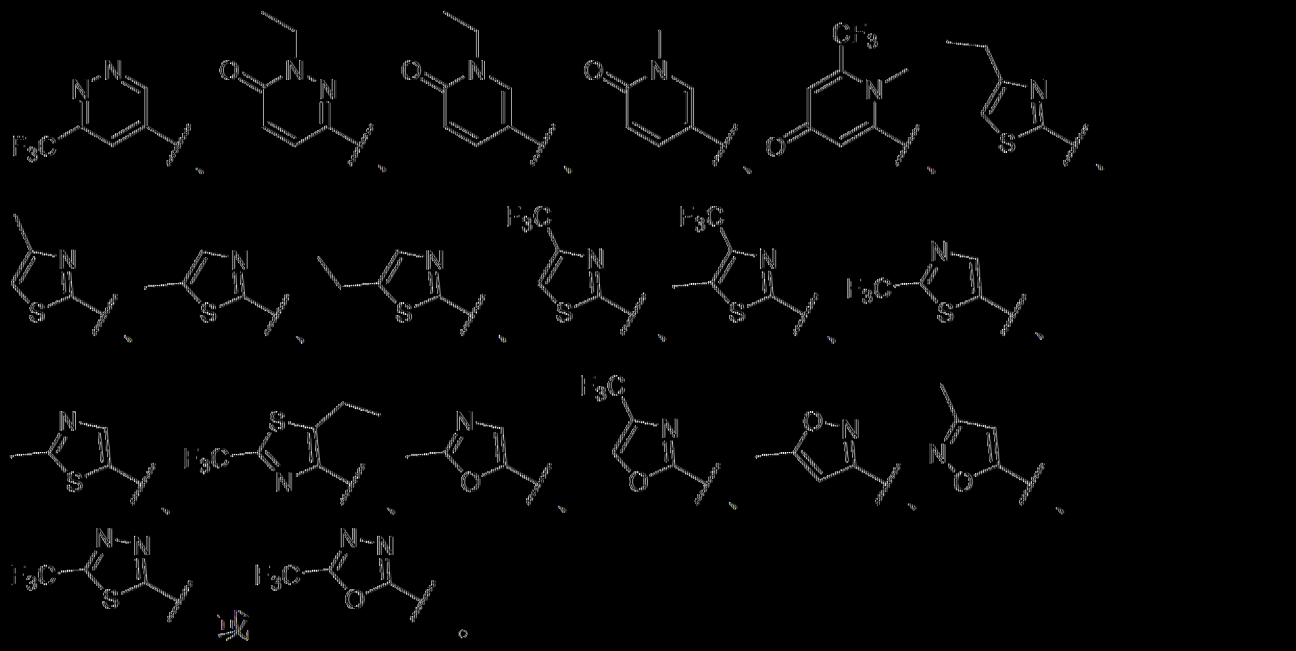
如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為 



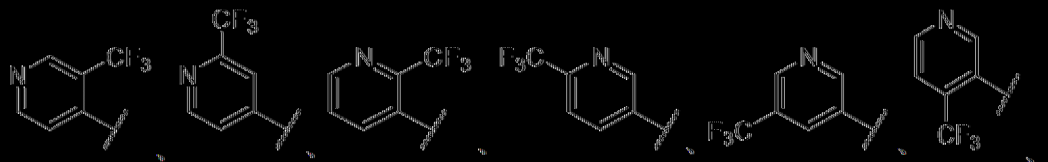




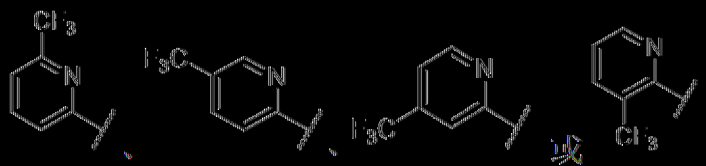


[請求項14]

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



R^1 為

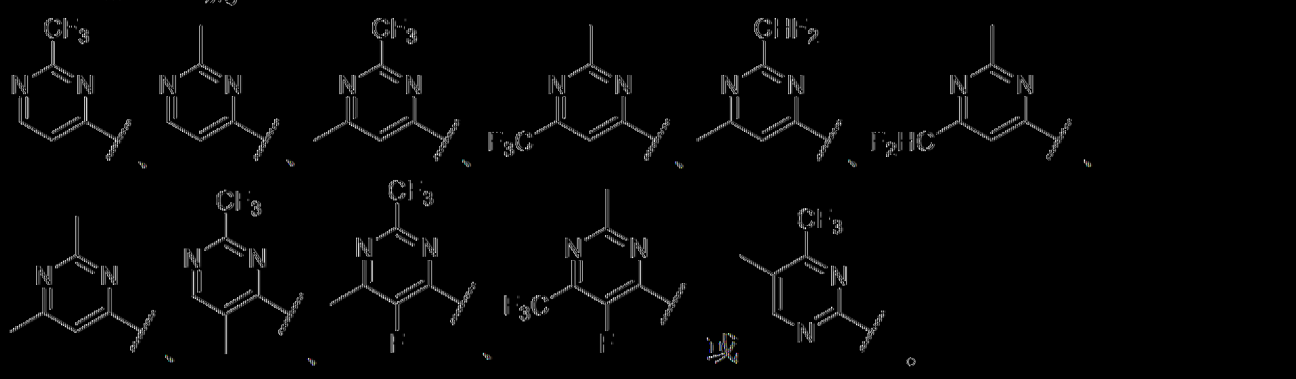


[請求項15]

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



R^1 為



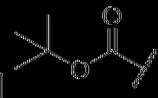
[請求項16]

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為  。

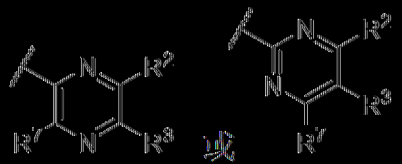
[請求項17]

如請求項1或2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為氨保護基(例如 )。

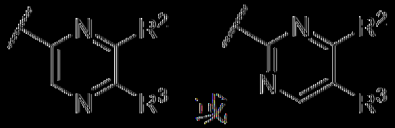
[請求項18]

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  。

[請求項19]

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  。

[請求項20]

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3各自獨立地為氫或經取代或未經取代之雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基，或經取代或未經取代之雜環基。

[請求項21]

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之吡唑基。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環基。

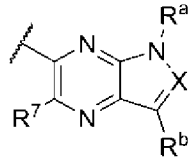
【請求項24】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之二氫咪唑-2-酮。

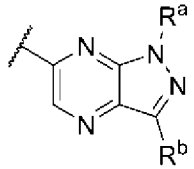
【請求項25】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；其中R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基，或未經取代之C_{1-4}烷氧基；X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

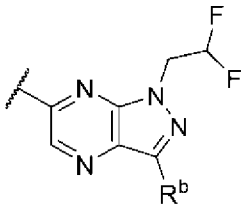
【請求項26】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；其中R^a為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

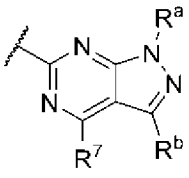
【請求項27】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

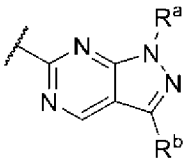
【請求項28】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基，或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

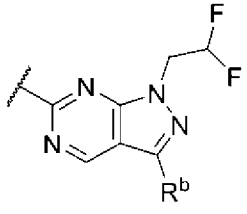
【請求項29】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

【請求項30】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取

代或未經取代之烷氧基。

【請求項31】

如請求項25至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^b為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

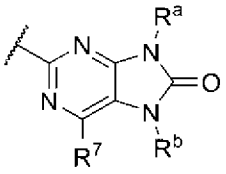
【請求項32】

如請求項25至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^b為氫。

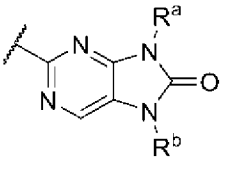
【請求項33】

如請求項1至20、23或24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；其中R^7為氫、未經取代之C_{1-4}烷基，或未經取代之C_{1-4}烷氧基；R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基。

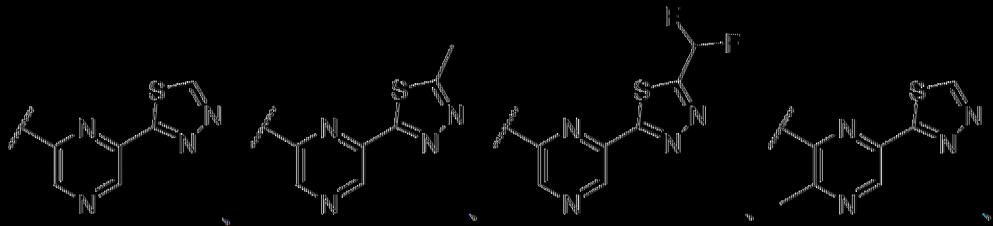
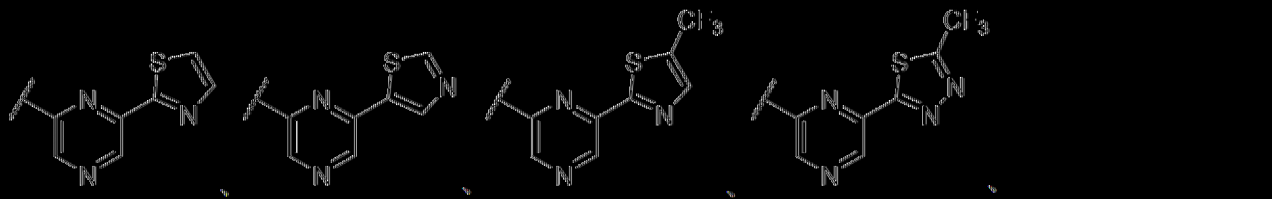
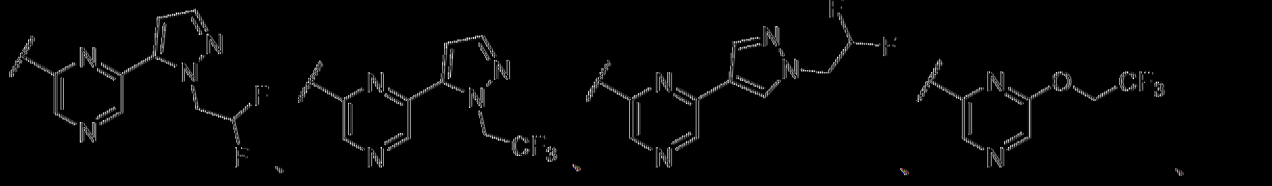
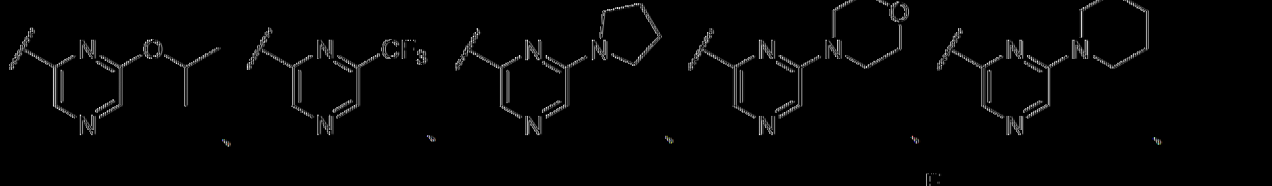
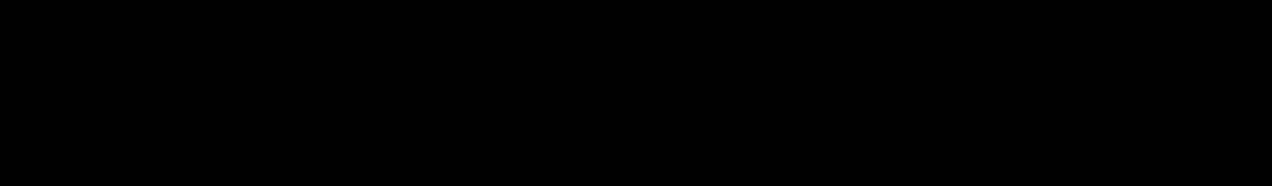
【請求項34】

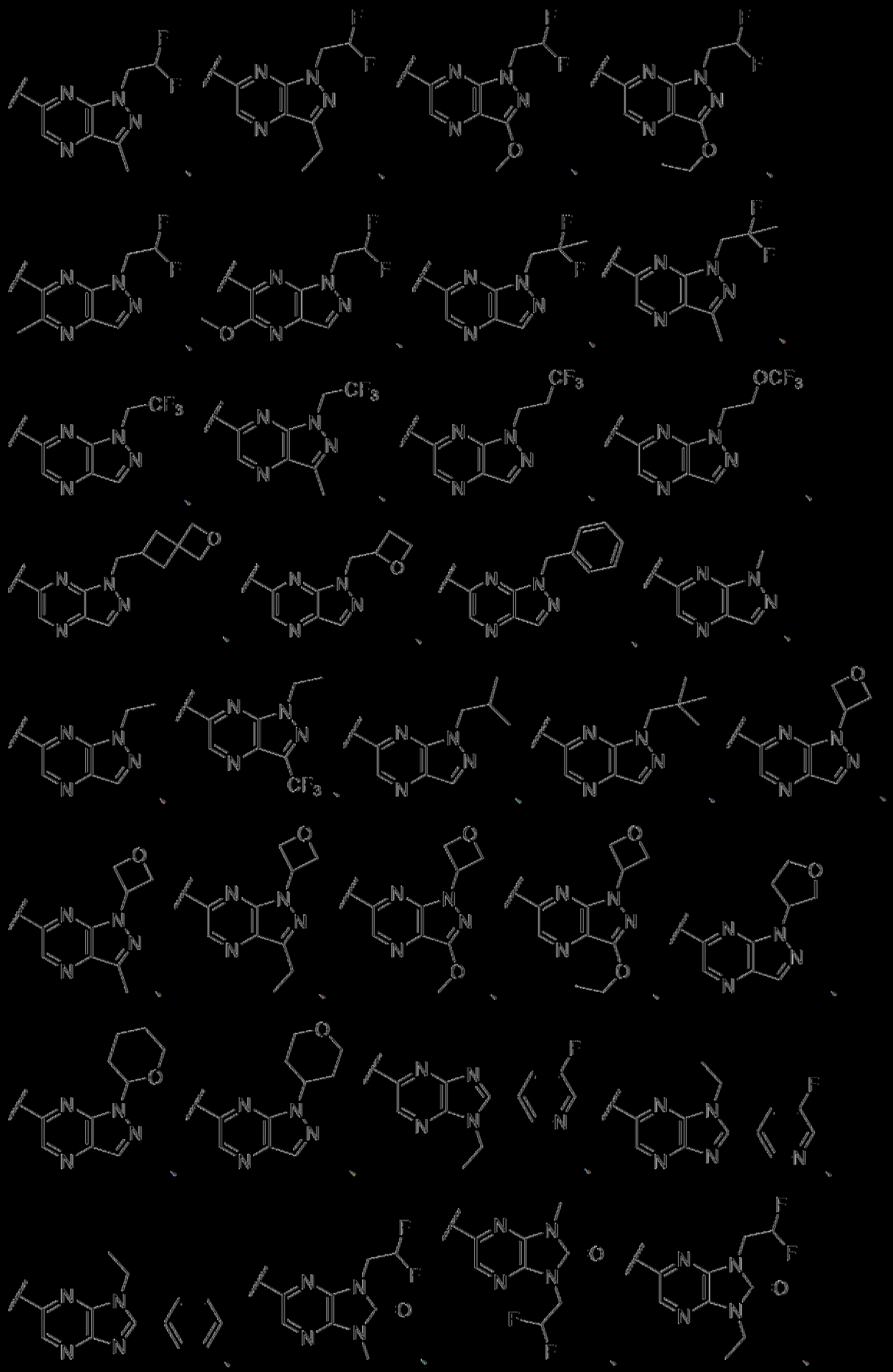
如請求項1至20、23或24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

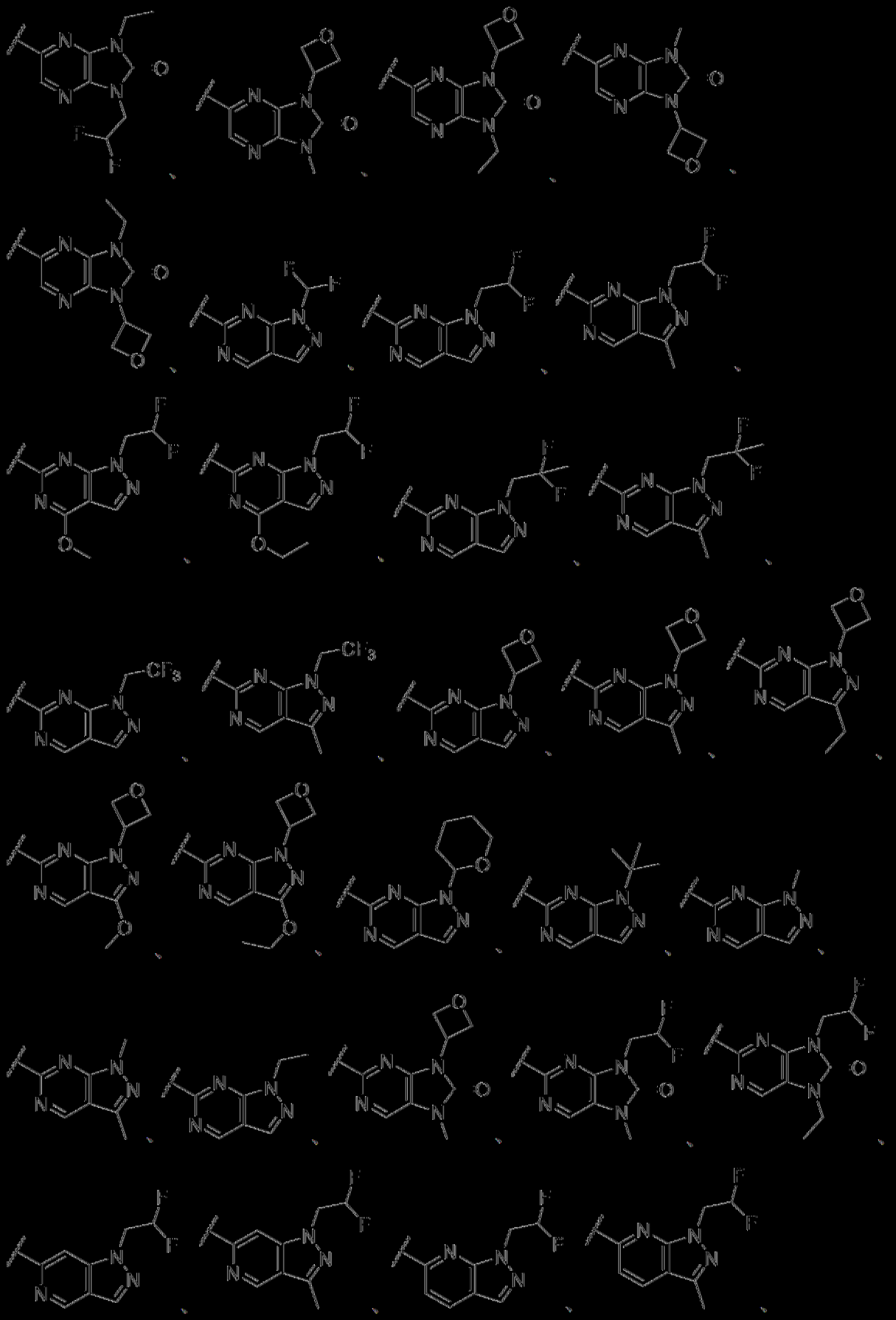
A為  ；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基。

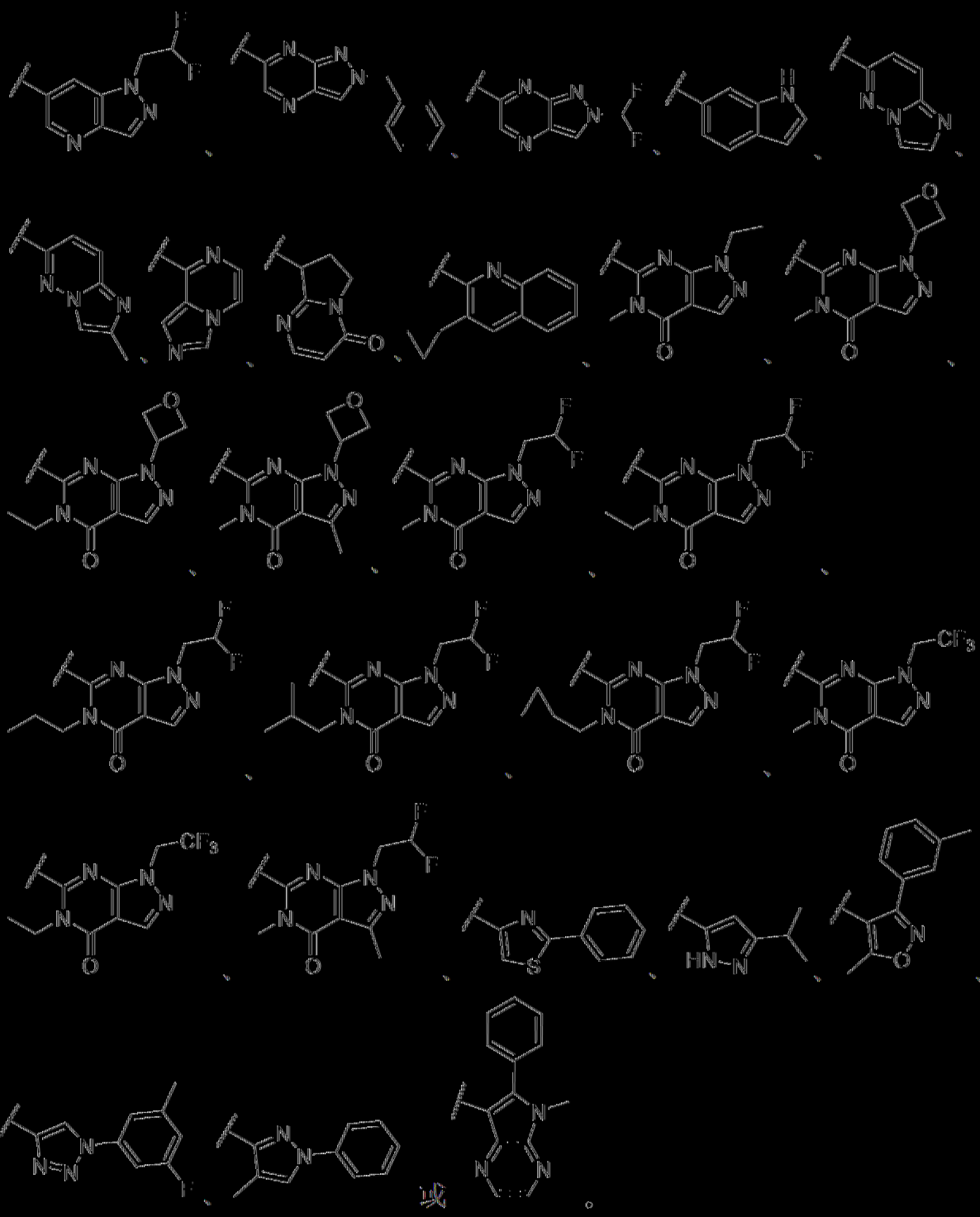
[請求項35]

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A 為  、、、、  、、、、  、、、、、  、、、、  、、、、  、、、、  、、、、  、、、、



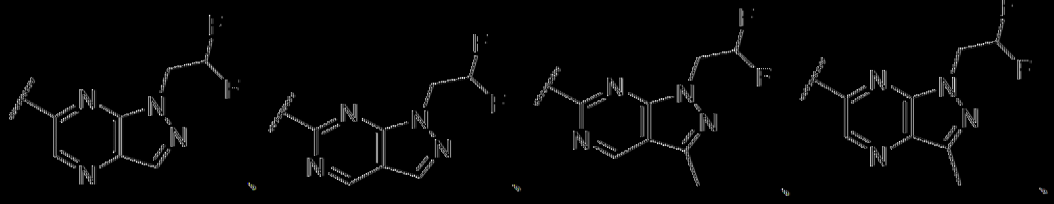


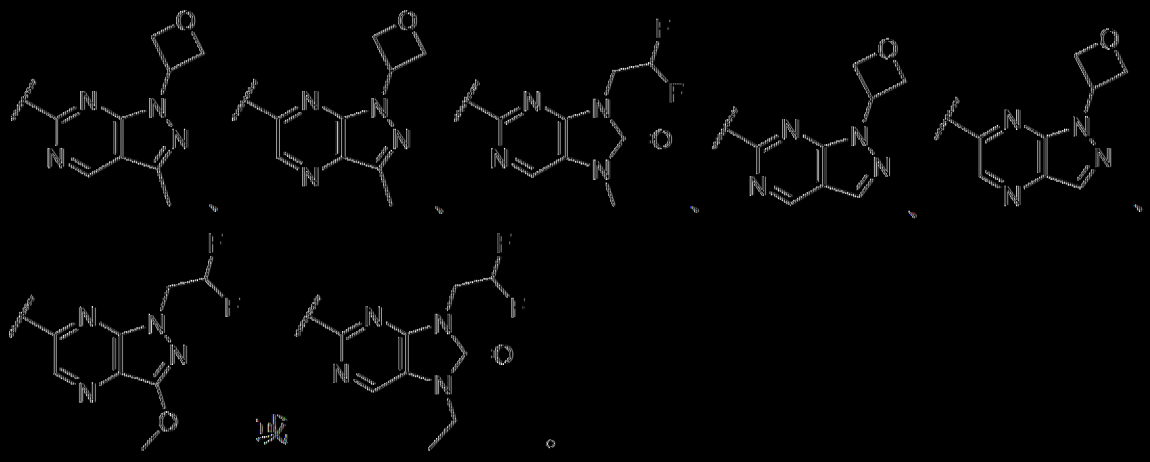


[請求項36]

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

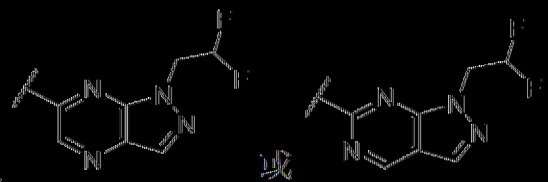
A 為





[請求項37]

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  或 。

[請求項38]

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G為鍵或-O-。

[請求項39]

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G為鍵。

[請求項40]

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y^1為N。

[請求項41]

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y^1為CR^5。

[請求項42]

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為1；且n為1。

【請求項43】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為0。

【請求項44】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為2；且n為0。

【請求項45】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為1；且n為0。

【請求項46】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為1。

【請求項47】

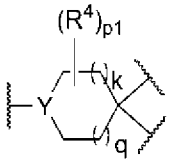
如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：m為0；且n為2。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：L為鍵。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：-$B(R^4)_{p1}$-為



；

其中：

Y為N或CR^5；

k及q各自獨立地為0、1或2；且Y與式(**I**)之G結合。

【請求項50】

如請求項49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為N。

【請求項51】

如請求項49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為CR^5。

【請求項52】

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為0；且q為2。

【請求項53】

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為1；且q為1。

【請求項54】

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為0；且q為0。

[請求項55]

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為2；且q為0。

[請求項56]

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為1；且q為0。

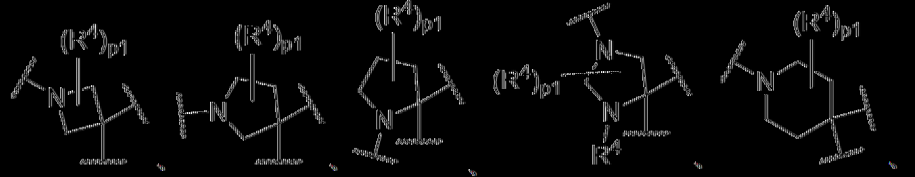
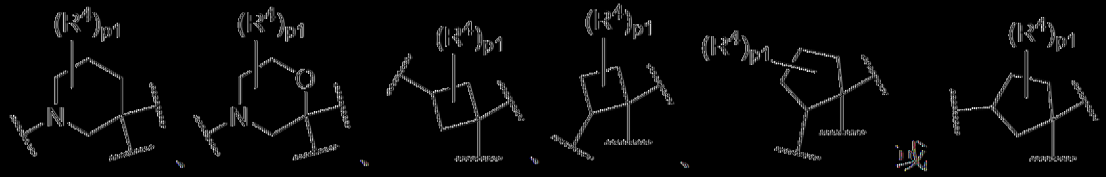
[請求項57]

如請求項49至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

k為0；且q為1。

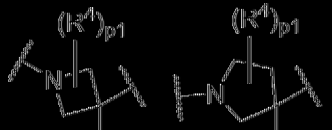
[請求項58]

如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

-B(R^4)$_{p1}$- 為  或  。

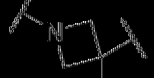
[請求項59]

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

-B(R^4)$_{p1}$- 為  。

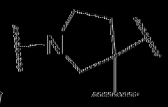
[請求項60]

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

-B(R^4)$_{p1}$-為  。

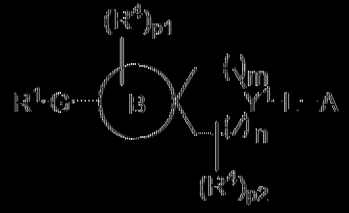
[請求項61]

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

-B(R^4)$_{p1}$-為  。

[請求項62]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-1)：

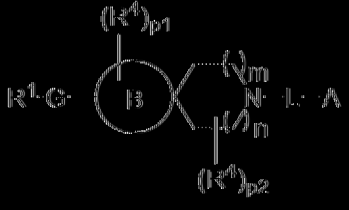


(I-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項63]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-a)：

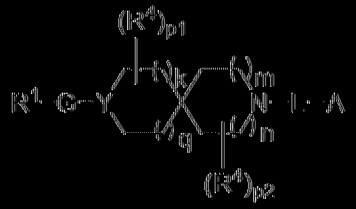


(I-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項64]

如請求項1或52之化合物，其中該化合物具有式(I-b)：



(I-b)，

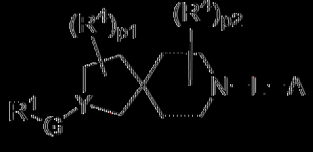
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為N或CR^5；及

k及q各自獨立地為0、1或2。

[請求項65]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-g)：



(I-g)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項66]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-g-13)：

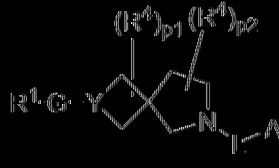


(I-g-13)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項67]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-k)：

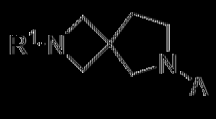


(I-k)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項68]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-k-3)：

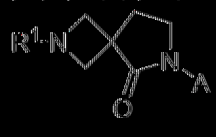


(I-k-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項69]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-k-5)：

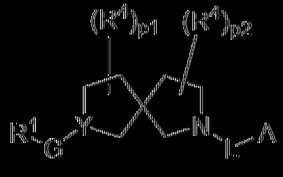


(I-k-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項70]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-l)：



(I-l)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項71]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-l-3)：

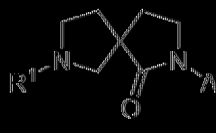


(I-l-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項72]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-l-5)：

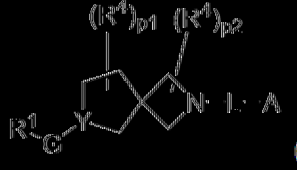


(I-l-5)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項73]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-m)：



(I-m)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項4]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-m-3)：

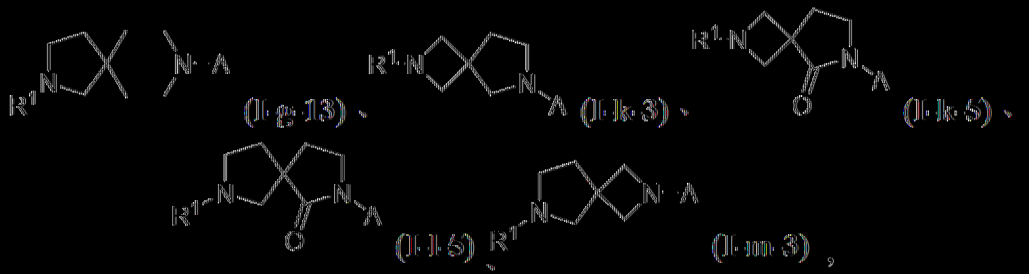


(I-m-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項5]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有下式：

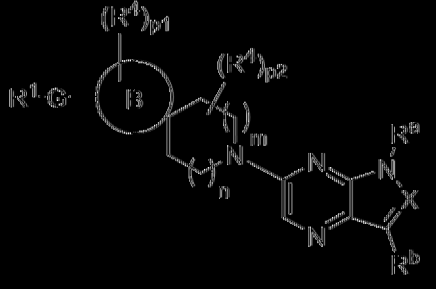


(I-g-13)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-k-6)、(I-k-6)、(I-m-3)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項6]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-n)：



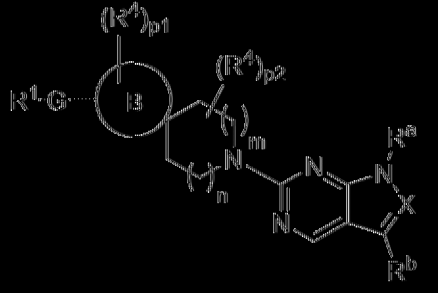
(I-n)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜環基，或經取代或未經取代之芳基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

|(請求項7)|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-m')：



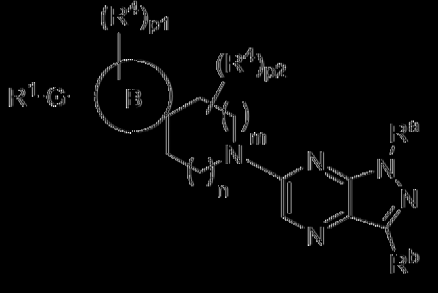
(I-m')，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X為N或CR^a；各R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜環基，或經取代或未經取代之芳基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

|(請求項8)|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-o)：



(I-o)，

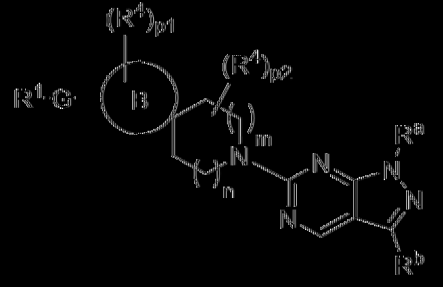
或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經

取代之烷氧基。

[請求項79]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-o')：



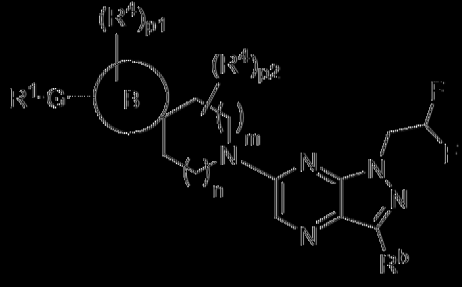
(I-o')，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^a獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項80]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-p)：

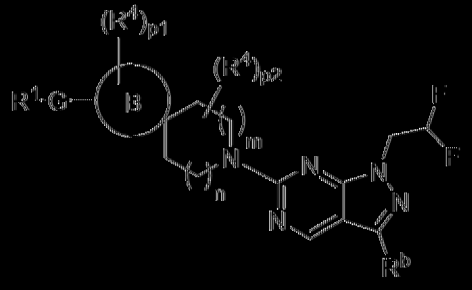


(I-p)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項81]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-p')：



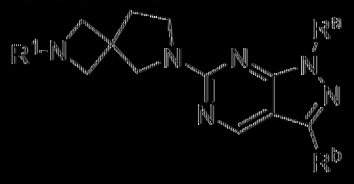
(I-p')

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項82]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-x)：



(I-x)

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項83]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-x-1)：



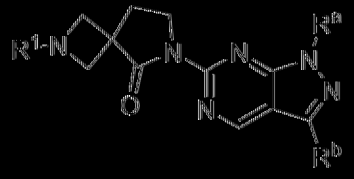
(I-x-1)

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項84]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-y)：

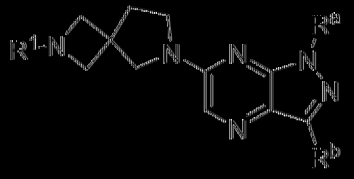


(I-y)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項85]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-z)：

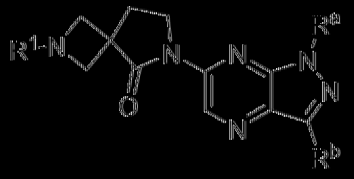


(I-z)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項86]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-aa)：

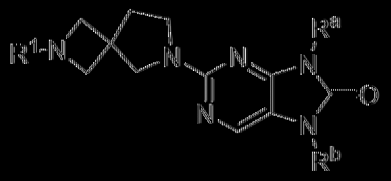


(I-aa)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

|請求項87|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-bb)：



(I-bb)

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基。

|請求項88|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-cc)：



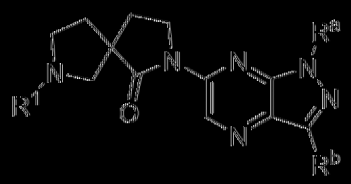
(I-cc)

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基。

|請求項89|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-dd)：



(I-dd)

，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經

取代或未經取代之烷氧基。

[請求項90]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-cc)：

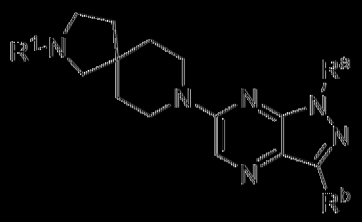


(I-cc)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項91]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-dd)：



(I-dd)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

[請求項92]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-ee)：



(I-ee)，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^a為經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之雜環基；且R^b為氫、經取代或未經取代之烷基，或經取代或未經取代之烷氧基。

【請求項93】

如請求項1之化合物，其中該化合物為表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項94】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項95】

一種套組，其包含如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項92之醫藥組合物，及關於向有需要之個體投與該化合物或該醫藥組合物的說明書。

【請求項96】

一種治療有需要之個體之疾病或病症之方法，該方法包含投與有效量之如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項92之醫藥組合物。

【請求項97】

如請求項94之方法，其中該疾病或病症與葡糖腦苷脂酶活性相關。

【請求項98】

如請求項94或95之方法，其中該疾病或病症為神經疾病或病症。

【請求項99】

如請求項96之方法，其中該神經疾病或病症為帕金森氏症

(Parkinson's disease)或高歇氏病(Gaucher's disease)。

【請求項100】

一種活化葡糖腦苷脂酶之方法，該方法包含使葡糖腦苷脂酶與有效量之如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項92之醫藥組合物接觸。

【請求項101】

如請求項98之方法，其中該接觸在活體外。

【請求項102】

如請求項98之方法，其中該接觸在活體內。